Untersuchungen

über die

Wirksamkeit einiger toxischer Fluid-Extrakte

der Pharm. helv. ed. III.

mit besonderer Berücksichtigung

der Herkunft und des Jahrganges der verschiedenen Präparate.

Von der medizinischen Fakultät zu Basel preisgekrönte Arbeit.

Von

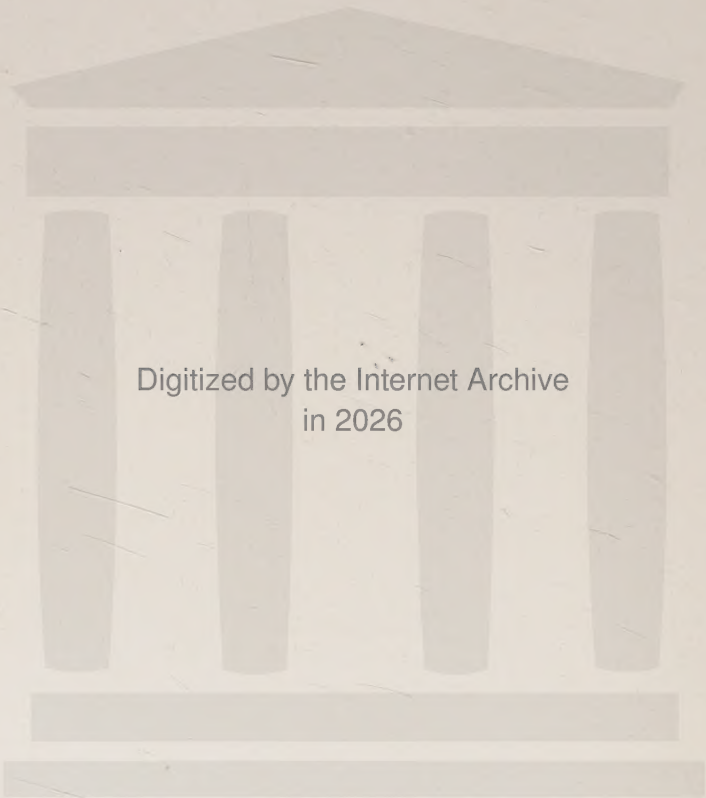
CARL BÜHRER

Assistenzarzt der med. Klinik in Basel.

BASEL

Buchdruckerei Kreis, Petersgraben 21.

1900.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/untersuchungenub0000carl_y2x0

Untersuchungen

über die

Wirksamkeit einiger toxischer Fluid-Extrakte

der Pharm. helv. ed. III.

mit besonderer Berücksichtigung

der Herkunft und des Jahrganges der verschiedenen Präparate.

Von der medizinischen Fakultät zu Basel preisgekrönte Arbeit.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

CARL BÜHRER

Assistenzarzt der med. Klinik in Basel.

BASEL

Buchdruckerei Kreis, Petersgraben 21.

1900

MEINEN LIEBEN ELTERN

SOWIE MEINEN KOLLEGEN AM BÜRGERSPITAL

ZU BASEL

IN DANKBARKEIT UND FREUNDSCHAFT

GEWIDMET.

Es ist eine durch empirische Erfahrung schon längst bekannte und durch exakte chemisch-analytische und pharmakodynamische Untersuchungen auch genügend bewiesene Thatsache, dass die wichtigsten Repräsentanten unseres Arzneischatzes, die dem Pflanzenreich entnommenen Drogen, ihre wirksamen Substanzen und unter diesen speziell die Alkaloide und Glycoside in äusserst wechselnden Mengen enthalten. Als praktische Konsequenz resultiert hieraus naturgemäss auch ein ungleichartiger therapeutischer Effekt der gleichnamigen Drogen und der daraus hergestellten pharmazeutischen Präparate.

Die Ursachen dieser Inkonstanz der quantitativen Zusammensetzung und der Wirkung sind sehr mannigfaltige, und wenn wir nachstehend einigen derselben eine kurze Besprechung widmen möchten, so geschieht es weniger zum Zweck einer erschöpfenden Abhandlung über diesen Gegenstand als vielmehr in der Absicht, aus der ziemlich umfangreichen und zerstreuten Literatur über diese Materie einige besonders prägnante Beispiele herauszugreifen.

Die Unterschiede des Gehaltes an wirksamen Bestandteilen können zunächst bedingt sein durch die Verschiedenheit der Pflanzenvarietät, von welcher die Droge herstammt. Es ist namentlich von *Reichardt*[1])

[1]) *Reichardt:* Chemisch-physiolog. Abhandlungen über die chemischen Bestandteile der Chinarinden. Braunschweig 1855.

nachgewiesen worden, dass der Alkaloidgehalt der China-Rinden je nach den verschiedenen Cinchona-Arten zwischen 0,3—2,7 % Chinin und 0,2—2,2 % Cinchonin schwanken kann. Auch der Coffein-Gehalt der einzelnen Varietäten des Kaffeebaumes unterliegt bedeutenden Schwankungen, fand doch *Dragendorff*[1]) in 25 Kaffeesorten 0,6—2,2 % Coffein; *Keller*[2]) erhielt aus 50 Proben von Thea nigra und viridis 1,78—4,24 % Coffein. Ein ganz bekanntes Beispiel ist ferner der wechselnde Morphin-Gehalt des Opiums. Derselbe variirt in den aus verschiedenen Papaver-Arten gewonnenen Handelspräparaten zwischen 3 und 15—20 %, weshalb z. B. die schweizerische Pharmacopöe nur Opium von 10—12 % Morphin-Gehalt zulässt. Endlich weisen auch die Strychnos-Samen nach Bestimmungen verschiedener Handelssorten durch *Dunstan und Short*[3]) einen wechselnden Alkaloidgehalt von 2,56—3,57 % auf.

Des Fernern werden die Unterschiede des Alkaloidgehaltes auf die verschiedenartigen Einflüsse des Bodens, worauf die Droge gewachsen ist, auf Einflüsse des Standortes und seine Belichtung durch die Sonne, auf klimatische und meteorologische Einflüsse aller Art zurückgeführt. Nach *Plugge*[4]) sind die auf hochgelegenen, trockenen, sonnigen Bergen vorkommenden Aconit-Pflanzen nicht so giftig, wie diejenigen, welche von niederen, feuchten und schattigen Standorten stammen; auch sollen die Blätter und Knollen von Aconitum umso wirksamer sein, je mehr die betreffenden Pflanzen nach Süden zu vorkommen. Dem gegenüber fand allerdings *Schroff*[5]), dass der Standort, wenn er nur ein natürlicher ist, keinen wesentlichen Einfluss auf den Grad der Wirk-

---

[1]) *Dragendorff:* Chemische Wertbestimmung scharf wirkender Drogen. Petersburg 1874.

[2]) *Keller:* Schweiz. Wochenschrift für Chemie nnd Pharmacie. 1897, No. 20.

[3]) Cit. nach *Plugge:* Die wichtigsten Heilmittel in ihrer wechselnden chemischen Zusammensetzung und pharmakodynamischen Wirkung. Übersetzt von Schaer. Jena 1886.

[4]) Loco cit.

[5]) *Schroff:* Prager Vierteljahrsschrift für praktische Heilkunde. 1854.

samkeit ein und derselben Species ausübt. Dagegen zeigen nach seinen Untersuchungen die verschiedenen Aconit-Arten in kultiviertem Zustand bei weitem geringere Einwirkungen auf den lebenden Organismus, als dies bei den ihnen entsprechenden Pflanzen von einem natürlichen Standort der Fall ist. Zu einem ähnlichen Resultat kommt *Gerrard*[1]), der für die verschiedenen Teile der Atropa Belladonna, je nachdem sie von wild gewachsenen oder von kultivierten Pflanzen stammten, folgende Alkaloid-Werte fand:

	Wilde Pflanze	Kultivierte Pflanze
Wurzel	0,45 %	0,35 %
Stengel	0,11 %	0,07 %
Blätter	0,58 %	0,40 %
Früchte	0,34 %	0,20 %

Gerrard konstatierte ferner, dass die Wurzeln der auf Kalkboden gewachsenen Pflanzen reicher an Atropin sind als die auf Humusreichem Boden gestandenen: Erstere ergaben 0,21 %, letztere 0,09 % Alkaloid. Auch für den Alkaloidgehalt des Besenginsters (Spartium Scoparium) ist der Standort der Droge von grosser Wichtigkeit. Nach *Stenhouse*[2]) geben an schattigen Orten gewachsene Exemplare kaum ein Viertel der Ausbeute, welche die an sonnigen Plätzen gesammelten Pflanzen liefern. Endlich geht aus einer Publikation von *Keller*[3]) hervor, dass auch die Blätter der Digitalis purpurea bei der quantitativen Analyse verschiedenen Glycosidgehalt ergaben, je nachdem die

[1]) Cit. nach *Plugge:* loco cit. pag. 6 u. *Guareschi:* Einführung in das Studium der Alkaloide. Übersetzt von Kunz-Krause. Berlin 1896.

[2]) Cit. nach *Husemann und Hilger:* Die Pflanzenstoffe in chemischer, physiologischer, pharmakologischer und toxikologischer Hinsicht. Berlin 1882.

[3]) *Keller:* Schweizerische Wochenschrift für Chemie und Pharmacie. 1897. No. 26—28.

Droge aus einem nassen oder einem trockenen, sonnigen Jahrgang stammt. *Keller* untersuchte 6 im Jahre 1896 gesammelte Proben von Folia Digitalis, 2 aus dem Schwarzwald und 4 aus dem Harzgebirge, und fand einen Digitoxin-Gehalt von 0,26—0,32 %, während z. B. die 1893er Droge 0,51 %, die 1894er 0,62 % Digitoxin ergeben hatte; *Keller* selbst ist geneigt, als Ursachen des auffallend niedrigen Gehaltes an wirksamer Substanz bei den Präparaten aus dem Jahre 1896 die ungünstigen klimatischen Einflüsse bei ihrer Einsammlung anzuschuldigen.

Weitere Differenzen des Alkaloidgehaltes ergeben sich aus dem Alter der die Drogen liefernden Pflanzenteile und aus der Jahreszeit ihrer Einsammlung. *Schroff*[1]) fand einige im August ausgegrabene Knollen von Aconitum dreimal wirksamer als die im Oktober gesammelten; ganz allgemein zeigte sich nach seinen Versuchen bei der Wurzel sowohl als auch bei dem Kraut in der Periode vor der Blüte eine wenn auch nicht sehr erhebliche, so doch immerhin bemerkbare Vermehrung der wirksamen Prinzipien. *Lefort*[2]) wies nach, dass die während der Blütezeit (Juli bis August) gesammelten Blätter von Atropa Belladonna mehr Alkaloid enthalten als die im Frühjahr oder Herbst gepflückten, im August z. B. 0,44—0,48 %, im Mai 0,39—0,42 % Atropin. Ähnliche Resultate lieferten die Untersuchungen von *Gerrard*[3]). Der Alkaloidgehalt betrug bei den im Mai geernteten Blättern 0,25 %, bei den Wurzeln aus demselben Monat 0,21 %, bei den im Juli gesammelten Blättern 0,34 %, bei den Wurzeln 0,32 % Atropin. Diese Resultate werden durch die Analysen von *Schmidt*[4]) bestätigt: Er fand in 1—2 jährigen, im Frühjahr gesammelten Wurzeln von Belladonna 0,13 %, in solchen aus dem Sommer oder Herbst 0,45 % Gesamtalkaloide. Noch bedeutendere Unter-

---

[1]) Loco cit: pag. 6.
[2]) *Lefort:* Journal de Pharmacie. 15.
[3]) Cit. nach *Plugge,* loco cit. pag. 6 u. *Guareschi,* loco cit. pag. 7.
[4]) cit. nach *Guareschi,* loco cit. pag. 7.

schiede, aber allerdings in einem den bisherigen Angaben gerade entgegengesetztem Verhältnis, ergeben sich aus den Untersuchungen von *Kremel*[1]); er bestimmte den Atropin-Gehalt der Wurzel einer auf Kalkboden gewachsenen Belladonna-Pflanze im Frühjahr auf 0,88 %, im Herbst auf 0,22 %. Auch das Conium zeigt dieselben Schwankungen, indem *Plugge*[2]) und *Husemann*[3]) übereinstimmend angeben, dass die Früchtchen die grösste Menge an wirksamen Stoffen in nicht ganz reifem Zustand enthalten, und dass mit der Reife der Alkaloidgehalt etwas abnimmt.

Endlich übt auch die Art und Weise der Aufbewahrung und der weiteren Verarbeitung der Drogen, wie Trocknen u. s. w., einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf ihren Alkaloidgehalt aus. So wiesen *Laborde und Duquesnel*[4]) nach, dass unzweckmässige Aufbewahrung nachteilig auf die Wirksamkeit der Knollen von Aconitum Napellus einwirkt. Dasselbe gilt nach *Plugge*[5]) für Blätter und Wurzeln der Belladonna: Sie erleiden durch Einwirkung der Luft, der Wärme und der Feuchtigkeit Veränderungen, welche mit einer Abnahme des Alkaloidgehaltes verbunden sind. *Kremel*[6]) bestätigt diese Angaben durch den Versuch: Eine Belladonnawurzel, die 1,75 % Alkaloid enthielt, ergab nach dem Trocknen bei 100° nur noch 0,95 %. Von ganz besonderem Einfluss auf den Alkaloidgehalt ist der Trocknungsprozess bei der Herba Conii. Nach *Geiger*[7]) enthält die getrocknete Herba Conii oftmals überhaupt kein Coniin mehr; *Schoonbroodt*[8]) erhielt aus den frischen Blättern 0,14 %, aus den trockenen bloss 0,04 % Alkaloid. *Husemann*[9]) stellte fest, dass das Coniin sich schon durch

[1]) *Kremel,* Helfenberger Analen 1896. Erster Band des zweiten Dezenniums Berlin 1897.
[2]) Loco cit. pag. 6.
[3]) Loco cit. pag. 7.
[4]) *Laborde und Duquesnel:* Des aconits et de l'aconitine. Paris 1882.
[5]) Loco cit. pag. 6.
[6]) Loco cit.
[7]) Cit. nach *Plugge,* loco cit. pag. 6.
[8]) Cit. nach *Plugge,* loco cit. pag. 6.
[9]) Loco cit. pag. 7.

blossen Kontakt mit der Luft zersetzt unter Freiwerden von Ammoniak; *Schroff*[1]) zeigte experimentell, dass 3 Tropfen des frischen Coniins auf den Bulbus eines Kaninchens appliciert, Tod in 7 Minuten bedingen; dieselbe Menge des gleichen Präparates wirkt einige Zeit später nur noch lokal entzündungserregend. Auch für den wirksamen Bestandteil der Tubera Colchici ist von *Jacobj*[2]) nachgewiesen worden, dass in den Colchicum-Präparaten durch langes Stehen an der Luft und im Licht oder infolge mangelhafter Reinigung bei der Darstellung eine Umsetzung des Colchicins zu Oxydicolchicin stattfindet, welches an toxischer Wirkung diejenige des Colchicins übertrifft und sich auch in seiner pharmakodynamischen Wirksamkeit wesentlich von derjenigen des Colchicins unterscheidet. Als weiteres Beispiel dürfen die Blätter von Nicotiana Tabacum angeführt werden. *Schoonbroodt*[3]) fand in den frischen Blättern 0,8%, in den getrockneten 0,4% Nicotin. Derselbe Autor erhielt auch aus den frischen Blättern von Hyoscyamus niger 0,16% Alkaloid; aus den getrockneten konnte er überhaupt kein Alkaloid darstellen.

Die spezielle Art und Weise der Auswahl und der Verarbeitung der Drogen zur Darstellung ihrer Rein-Alkaloide ist sodann ebenfalls von grösstem Einfluss auf die endgültige quantitative Ausbeute an Alkaloiden und auf ihre pharmakodynamische Wirkung. Solche Unterschiede je nach der Darstellungsart in diversen pharmaceutischen Laboratorien weisen namentlich die verschiedenen Handelsmarken des Aconitins auf. Sie werden besonders drastisch illustriert durch die Untersuchungen von *Plugge*[4]), der im Anschluss an einen Vergiftungsfall mit Aconitin verschiedene Aconitin-Marken auf ihre Wirksamkeit hin prüfte und zu folgendem Resultat kam: Unter dem soge-

---

[1]) Cit. nach *Husemann*, loco cit. pag. 7.
[2]) *Jacobj*, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Band 27.
[3]) Cit. nach *Husemann*, loco cit. pag. 7.
[4]) *Plugge*, Archiv der Pharmacie, Band 17.

nannten deutschen Aconitin wurde eine Handelsmarke (Friedländer) aufgefunden, welche ungefähr 30 Mal schwächer wirkte, als das Präparat aus einer andern deutschen Fabrik (Merck). Das krystallisierte Aconitin-Nitrat von Petit war ungefähr 180 Mal stärker als das Präparat von Friedländer und mindestens 8 Mal stärker als das Aconitin-Nitrat von Merck. Analysen von *Husemann*[1]) ergaben bei 2 aus Aconitum ferox erhaltenen Handelspräparaten einen Aconitin-Gehalt von 0,6 bis 1,2 %.

Es ist nun ohne Weiteres klar, dass sich die Verschiedenheiten des Alkaloidgehaltes der Drogen auch bei den aus ihnen hergestellten galenischen Präparaten geltend machen müssen. Allerdings enthalten die neueren Pharmacopöen, gestützt auf die oben z. T. angeführten Untersuchungen, genauere Bestimmungen über die Einsammlungszeit, über die Aufbewahrungsart, über die Methode der Verarbeitung etc. der Drogen und suchen dadurch wenigstens einige der verschiedenartigen Faktoren zu eliminieren, welche den wechselnden Gehalt an wirksamen Prinzipien bedingen. Dass aber trotz diesen Vorschriften dennoch auch die Extrakte, Tinkturen etc. keineswegs auch nur einigermassen konstante Mengen von Alkaloiden enthalten, ist ebenfalls schon analystisch festgestellt worden. So fand z. B. *Schweissinger*[2]) in der Tinct. Strychni der Pharm. German. II 0,17—0,24 %, im Extr. Strychni spirit. 16,3—21,7 % Gesamtalkaloide. *Keller*[3]) giebt den Digitoxin-Gehalt einer selbstbereiteten, aus Drogen des Jahres 1893 hergestellten Digitalis-Tinctur auf 0,046 % an, während eine ähnliche Tinktur aus dem Jahre 1896 nur 0,029 % Digitoxin enthielt; käufliche Digitalis-Tinkturen ergaben gar nur 0,013 % Digitoxin und noch weniger. Nach *Dietrich*[4]) variirt der Alkaloidgehalt der nachstehenden offizinellen Extrakte innerhalb der folgenden Grenzen:

---

[1]) Loco cit. pag. 7.

[2]) *Schweissinger:* Archiv der Pharmacie. Jahrgang 1885.

[3]) Loco cit. pag. 7.

[4]) *Dietrich:* Erstes Dezennium der Helfenberger Analen 1886/95.

		Gesamtalkaloide
Extr. Aconiti spissum, Pharm. Germ. II.	in 11 Bestimmungen	1,20— 2,90 %
Extr. Belladonnae spissum, Deutsch. Arzneibuch III.	in 25 »	0,86— 2,18 %
Extr. Belladonnae siccum, Deutsch. Arzneibuch III.	in 23 »	0,42— 1,25 %
Extr. Hyoscyami spissum, Deutsch. Arzneibuch III.	in 71 »	0,66— 1,67 %
Extr. Hyoscyami siccum, Deutsch. Arzneibuch III.	in 32 »	0,26— 0,55 %
Extr. Opii, Deutsch. Arzneib. III.	in 25 »	17,30—24,50 %
» Strychni spirit. siccum, Deutsch. Arzneibuch III.	in 27 »	14,92—21,38 %

Ähnliche Zahlen resultieren aus den Alkaloidbestimmungen von *Schoenlaub*[1]):

7	Proben von	Extr. Bellad. fol. ergaben	4,4—	9,4	gr. Alkaloid pr. kg.
8	» » »	Aconit. » »	2,5—	4,9	» » » »
8	» » »	Nucis vom. »	52,3 —122,6		» » » »

Wenn nun die verschiedenartige Zusammensetzung der Drogen in Bezug auf ihren Gehalt an wirksamer Substanz schon bei den gewöhnlichen galenischen Präparaten solche immerhin bedeutenden Schwankungen des Alkaloidgehaltes, Unterschiede von 400 % und darüber, bedingt, so liegt a priori die Vermutung nicht sehr ferne, auch die sogenannten **Fluid-Extrakte** der neueren Pharmacopöen könnten ähnliche, wenn nicht noch grössere Differenzen aufweisen; denn sie sind eigentlich noch konzentriertere Auszüge der Drogen, als die pharmaceutischen Präparate, indem sie in ihrem Gehalt an wirksamen Stoffen dem gleichen Gewicht der Droge entsprechen.

Die Fluid-Extrakte werden bekanntlich durch Percolation hergestellt. Die Percolation ist ein Verfahren zur Erschöpfung von Pflanzenstoffen, das, schon 1833 von dem französischen Apotheker *Boullay* angewandt, 1838 von den Amerikanern *Dehamel* und *Procter* in den Vereinigten

[1]) *Schoenlaub:* Schweiz. Wochenschrift für Chemie und Pharmacie. 1892. No. 30.

Staaten eingeführt wurde. Von hier aus wurde die Percolation später wieder nach Europa empfohlen und hat jetzt bereits in den meisten neueren Pharmacopöen Berücksichtigung und vielerorts ausgedehnte pharmaceutische Verwendung gefunden. Allerdings mag nun die Percolation neben vielen andern unbestrittenen Vorzügen auch den Vorteil haben, dass sie einige derjenigen Faktoren eliminiert, welche bei der Bereitung der alten galenischen Präparate die Konstanz des Alkaloidgehaltes nachteilig beeinflussten. So ist in erster Linie die Erschöpfung der Droge im Percolator eine viel gründlichere und gleichmässigere, als bei der früher allein üblichen Marceration oder Digestion. Ferner vermeidet das Herstellungsverfahren der Fluid-Extrakte die Anwendung energisch wirkender Reagentien, sowie hoher Temperaturen, und der Alkoholgehalt der meisten dieser Präparate trägt wesentlich dazu bei, eine frühzeitige Zersetzung derselben zu verhindern.

Indessen vermag auch die Percolation nicht eine wichtige Grundursache des wechselnden Alkaloidgehaltes der bisherigen Präparate aus dem Wege zu schaffen, nämlich die variable Konstitution der ursprünglichen Drogen.

Die in der Literatur uns vorliegenden analytischen Belege über den Gehalt an wirksamer Substanz in den Fluid-Extrakten sind freilich zu spärlich, als dass sie den Verdacht, auch die gleichnamigen Fluid-Extrakte möchten sich hinsichtlich ihres Gehaltes an aktiven Prinzipien verschieden verhalten, als voll berechtigt erscheinen liessen. Unter den wenigen hierüber existierenden Angaben citieren wir diejenigen von *Keller*[1]), der in einem selbstbereiteten Digitalis-Fluid-Extrakt aus dem Jahre 1893 0,44 %, in einem ähnlichen von 1896 nur 0,30 % Digitoxin fand. Die käuflichen Fluid-Extrakte enthielten alle weniger Digitoxin, nur 0,28 % und darunter.

Dass allerdings die Fluid-Extrakte Präparate von ganz bedeutender Wirksamkeit sind, geht aus den zahlreichen

[1]) Loco cit. pag. 7.

Versuchen hervor, welche *Prevost*[1]) zur Vergleichung der Toxicität verschiedener pharmaceutischer Präparate anstellte. Nach ihm beträgt z. B. die toxische Dose für die Rana esculenta

beim Digitalin-Homolle	0,003—0,005 gr.
» » Nativelle	0,002 gr.
» *Extr. Digit. Fluid. Pharm. helv. III.*	0,05 »
bei der Tinct. Digitalis (1 : 10)	0,50 »

Ferner stellt sie sich, auf 100 gr. Tiergewicht berechnet, ebenfalls für die Rana esculenta

beim Aconitin. Duquesnel	auf 0,001—0,002 gr.
» *Extract. Aconit. fluid.*	» 0,002—0,003 »
bei der Tinct. Aconiti tuberis . . .	» 0,1 —0,2 »
» » » » herbæ recentis	» 0,67 gr.

Die aus diesen Bestimmungen sich ergebende intensive Wirksamkeit der Fluid-Extrakte lässt die praktische Bedeutung selbst geringer Schwankungen im Gehalt an aktiver Substanz dieser Präparate ganz besonders deutlich hervortreten und eine experimentelle Untersuchung der hier bestehenden Verhältnisse in hohem Grade wünschenswert erscheinen.

Zur Bestimmung der Wirksamkeit eines Arzneipräparates stehen uns zwei allerdings nicht gleichwertige Methoden zu Gebote. Nach der ersten von ihnen, der chemisch-analytischen, können wir auf chemischem Wege aus den fraglichen Präparaten die wirksamen Bestandteile isolieren und ihre Menge feststellen. Diese Methode ist für eine ganze Anzahl von Drogen anwendbar und giebt genaue Resultate, insofern in der Droge nur eine wirksame Substanz enthalten ist, deren chemische Eigenschaften genau bekannt sind, und die sich leicht isolieren lässt. Sobald wir es aber mit Drogen zu thun haben, welche sich aus mehreren wirksamen Prinzipien zusammensetzen, oder wenn die in

[1]) *Prevost:* Revue médicale de la Suisse romande. 1893 und 1895.

Frage stehenden aktiven Körper chemisch noch nicht genügend charakterisiert sind, um mit Leichtigkeit isoliert und dosiert zu werden, dann ist diese Methode mit derartigen Schwierigkeiten und Unsicherheiten verbunden, dass sie keine brauchbaren Resultate mehr liefert. Das bereits erwähnte Beispiel der verschiedenen Aconitine (cf. pag. 10 f.) zeigt, wie hochgradig die Verschiedenheit der Wirksamkeit diverser aus den Drogen isolierter Präparate sein kann, ohne dass die chemische Untersuchung im Stande gewesen wäre, den Grund dieser Differenzen mit Bestimmtheit anzugeben.

Die zweite Untersuchungsmethode, die toxicologische oder pharmakodynamische, ist dagegen in allen Fällen anwendbar. Wir bestimmen mit ihr am lebenden Tier die minimale Dosis, welche den Tod, resp. eine gewisse bekannte Wirkung des Giftes, herbeizuführen vermag. Durch Vergleichung der aus einer genügenden Anzahl von Versuchen auf diese Art und Weise gewonnenen Resultate sind wir im Stande, uns eine Vorstellung von der Wirksamkeit der untersuchten Präparate zu machen. Allerdings darf man auch in diesem Falle vom Tierversuch nicht mehr verlangen, als er thatsächlich zu leisten vermag. Wir haben eben stets mit individuellen Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit der Versuchstiere zu rechnen, sowie mit Einflüssen, wie Alter, Geschlecht, Jahreszeit, Ernährungszustand, etc., Faktoren, welche alle für die Widerstandsfähigkeit der Tiere von grosser Bedeutung sind. Ihren störenden Einfluss haben auch wir im Laufe unserer eigenen Untersuchungen wiederholt zu empfinden Gelegenheit gehabt, und die Nichtbeachtung derselben würde häufig unrichtige Schlussfolgerungen aus den Beobachtungen nach sich ziehen. Jedoch gelingt es durch eine genügende Vermehrung der Versuche, die Grenzen der Wirksamkeit mit einiger Sicherheit festzustellen, und somit sind wir in der Lage, die Wirkung verschiedener Präparate auf ein und dieselbe Tierart zu vergleichen und ihre resp. Stärke zu bestimmen.

Diese zweite Methode haben wir denn auch bei unsern Untersuchungen ausschliesslich benützt und die dabei gewonnenen Resultate sprechen wohl unzweideutig für ihre Brauchbarkeit.

Wir gingen dabei zunächst darauf aus, möglichst viele der genannten Ursachen von Versuchsfehlern, die Anlass zu schwerwiegenden Trugschlüssen geben könnten, durch eine rationelle Anordnung der Tier-Experimente zu vermeiden. So war vor allem darauf zu achten, dass das Tiermaterial, worunter für unsere Zwecke vornehmlich die beiden Frosch-Gattungen Rana temporaria und Rana esculenta in Betracht kamen, möglichst frisch war. In diesem Bestreben, soweit thunlich nur frisches Material zu verwenden, wurden wir während der Zeit der Ausführung unserer Versuche, Dezember 1898 bis März 1899, durch die ausnahmsweise milde Temperatur des Winters 98/99 wesentlich unterstützt, so dass es uns möglich war, unsern Bedarf an Fröschen fast alle 8 bis 14 Tage durch frisch gefangene Tiere zu decken. Sodann wurde darauf gesehen, dass zur Prüfung eines und desselben Präparates auch stets nur dieselbe Spezies von Versuchstieren und Tiere gleichen Geschlechtes gewählt wurden. Um endlich die zahlenmässigen Versuchsresultate besser vergleichen zu können, wurde bei allen Tieren unmittelbar vor Beginn der Experimente das Körpergewicht bestimmt. Die Fehlerquellen, welche durch die Verschiedenheit der individuellen Reaktion auf Gifte bedingt werden, suchten wir durch eine möglichst grosse Anzahl gleichartiger Versuche auf ein Minimum zu reduzieren, und die Schwankungen der Empfänglichkeit der Tiere je nach der Jahreszeit und dem von ihr abhängigen Ernährungszustand glaubten wir am besten durch Wiederholung ganzer Versuchsserien zu verschiedenen Zeiten feststellen zu können.

Die weitere Versuchsanordnung richtete sich naturgemäss nach der Wirkungsweise der verschiedenen Fluid-Extrakte; im Prinzip bestand sie aber stets darin, dass

für jedes Präparat durch eine möglichst grosse Anzahl von Versuchen (im Ganzen ca. 700) die untere Grenze der Wirksamkeit bestimmt wurde. Es geschah dies in der Weise, dass jedes Fluid-Extrakt in immer grösserer Verdünnung angewandt wurde, bis schliesslich die für jedes derselben charakteristische Wirkung ausblieb.

Das Verdünnungsmittel war entweder Aqua dest. oder 0,7 % Cl.-Na.-Lösung. Die zu verdünnende Menge des jeweiligen Fluid-Extraktes wurde der grösseren Genauigkeit wegen stets abgewogen, so dass z. B. eine Verdünnung von 1.0 : 20,0 stets bedeutet: 1,0 gr. auf 20,0 cm^3 Flüssigkeit verdünnt. Auch wurden die Verdünnungen für jeden einzelnen Versuch frisch bereitet, um kleinere dabei unterlaufende Fehler zu compensiren und um hauptsächlich jegliche Zersetzungsvorgänge in den Lösungen zu vermeiden; es hatte sich nämlich gezeigt, dass einzelne mit Aqua dest. verdünnte Fluid-Extrakte sich schon innerhalb 24 St. trübten und ein deutliches Sediment aufwiesen, sobald wir sie einige Tage lang stehen liessen.

Weitere Angaben über die Versuchstechnik versparen wir auf die spezielle Schilderung der mit den diversen Fluid-Extrakten vorgenommenen Versuche.

Was nun die von uns untersuchten Präparate selbst anbetrifft, so haben wir diejenigen aus 4 schweizerischen Bezugsquellen, die wir mit den Buchstaben *A*, *B*, *C* und *D* bezeichnen wollen, auf ihre Wirksamkeit geprüft und zwar die Fluid-Extrakte aus je 2 Jahrgängen. Von den meisten derselben kamen die 1897er und 1898er Präparate zur Untersuchung, 2 Proben stammten aus dem Jahr 1896, 1 aus dem Jahr 1895. Der Umstand, dass von *B* keine 1898er Präparate mehr erhältlich waren, machte es uns leider unmöglich, auch für diese Bezugsquelle wie für die übrigen die Wirkung der Fluid-Extrakte zweier verschiedener Jahrgänge zu untersuchen.

Unsere Arbeit umfasst die Bestimmungen der untern Grenzen der Wirksamkeit von 5 verschiedenen Fluid-Extrakten der Pharm. helvet. Ed. III und zwar von:

1. *Extractum fluidum Digitalis.*
2. *Extractum fluidum Convallariæ.*
3. *Extractum fluidum Belladonnæ.*
4. *Extractum fluidum Colchici.*
5. *Extractum fluidum Aconiti.*

Die folgende Tabelle giebt eine Übersicht über die zur Untersuchung gelangten Präparate:

Präparate	Lieferant			
	A	B	C	D
	Jahrg.	Jahrg.	Jahrg.	Jahrg.
I. Extr. Digit. fluid.	97 98	97	97 98	97 98
II. Extr. Convallariæ fluid. . . .	97 98	97	97 98	97 98
III. Extr. Belladonnæ fluid. . . .	97 98	97	97 98	96 98
IV. Extr. Colchici fluid.	97 98	96	97 98	97 98
V. Extr. Aconiti fluid.	97 98	97	97 98	95 98

I. Extractum Digitalis fluidum.

A. Versuche am Froschherzen.

Die Folia Digitalis purpurea und ihre Präparate zeichnen sich bekanntlich vorzugsweise durch ihre Einwirkung auf die Herzaktion aus (Vergl. die Arbeiten von *Boehm*[1]), *Schmiedeberg*[2]), *Koppe*[3]) u. a.). Diese Wirkung macht sich am Froschherzen als eine Verminderung des elastischen Widerstandes des Herzmuskels, d. h. als eine Vermehrung seiner Dehnbarkeit geltend. Zugleich erhält der Muskel eine sehr vollkommene Elastizität, indem das Herz zum Anfangsvolum zurückkehrt, sobald die Belastung durch die Blutsäule aufhört (*Schmiedeberg*[4]). Der Ventrikel kontrahiert sich bei der Systole kräftiger und verweilt länger in dieser Kontraktionsstellung; auch entleert er sich dabei vollständiger, was sich schon durch sein immer blasser werdendes Aussehen während der Systole verrät. Zugleich dauert die Systole länger als am unvergifteten Herzen. Der Rhythmus der Herzaktion wird im weitern Verlauf der Intoxikation unregelmässig, und die systolische Kontraktion verläuft immer mehr als eine wellenförmige, peristaltische Bewegung. Endlich bleibt der Ventrikel in maximaler Kontraktionsstellung stehen, während die Vorhöfe noch eine Zeit lang weiter pulsieren. Nach *Koppe*[3]) treten bei genügend hohen Dosen auch Lähmungserscheinungen der Muskulatur auf. Werden von vorneherein sehr kleine Digitalisdosen gewählt, so steigert sich die Wirkung nicht bis zu dem charakteristischen Herzstillstand in extremer Systole, sondern sie äussert sich blos durch Pulsverlangsamung und das Auftreten pe-

---

[1]) *Boehm:* Pflüger's Archiv für Physiologie. Band V.

[2]) *Schmiedeberg:* Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie. Band III.

[3]) *Koppe:* Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie. Band III.

[4]) *Schmiedeberg:* Grundriss der Arzneimittellehre. 3. Auflage. Leipzig 1895.

ristaltischer Kontraktionen; nach Verlauf einiger Stunden verlieren sich diese wieder und machen regelmässigen Pulsationen Platz; auch die Frequenz der Herzaktion erreicht wieder die Norm, wenn sie nicht inzwischen durch Eintrocknung des Herzens oder durch zu lange Dauer des Versuches anderweitig beeinflusst wurde. Aber auch nach einem minutenlangen Stillstand kann das Herz sich wieder erholen; der Stillstand ist daher erst als absolut zu betrachten, wenn nach einer Beobachtungsdauer von mehreren Minuten kein Zeichen einer spontanen Bewegung des Herzmuskels wahrzunehmen ist.

Der am meisten charakteristische Ausdruck der Digitalis-Wirkung ist nach alledem der andauernde, bleibende Stillstand des Ventrikels in maximaler Systole, und dieses Symptom diente auch bei unseren Versuchen als Massstab für die Wirkung der verschiedenen Digitalis-Fluid-Extrakte. Der Zeitpunkt des Eintrittes dieser absoluten Systole ist ein sehr verschiedener und hängt wohl ebensosehr von der Menge des verwendeten Extraktes ab als von der individuell variablen Empfänglichkeit der Versuchstiere und der Energie, mit welcher die in die Lymphsäcke injizierte Quantität des verdünnten Präparates resorbiert wird. Immerhin aber darf angenommen werden, dass, wenn der systolische Herzstillstand innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einverleibung des Extraktes nicht erfolgt ist, die für sein Zustandekommen notwendige Menge wirksamer Digitalis-Stoffe nicht zur Anwendung kam, dass also entweder überhaupt keine Wirkung oder aber Erholung eintrat. Für den Zweck unserer Untersuchungen genügte es daher zu konstatieren, ob ein Digitalis-Fluid-Extrakt bei einer bestimmten Verdünnung innerhalb 24 Stunden Herzstillstand bewirkt oder nicht, und wie gross diese Verdünnung sein darf, um gerade noch die so präcisierte Wirkung herbeizuführen. Eine Vergleichung dieser für die einzelnen Extrakte gefundenen untern Grenzen der Dosis toxica muss dann am deutlichsten eventuelle Ver-

schiedenheiten des Gehaltes an wirksamer Substanz erkennen lassen.

Als Versuchstiere benutzten wir bei den Digitalis-Experimenten ausschliesslich braune Frösche, Ranae temporariae, welche für Digitalis empfindlicher sind als die Ranae esculentae. Ferner wurden, um eventuelle verschiedenartige Einflüsse des Geschlechtes auszuschliessen, blos weibliche Tiere verwendet. Die Technik der Versuche war eine äusserst einfache. Es wurde unter möglichster Vermeidung von Blutungen und Nebenverletzungen das Herz des flach ausgespannten Tieres blossgelegt und dann sofort und noch einmal nach 5—10 Minuten die Pulsfrequenz bestimmt. Dann injizierten wir eine bestimmte Dose, meist 0,5 cm^3, des mit Aqua dest. auf ein bekanntes Verhältnis verdünnten Fluid-Extraktes in einen Schenkellymphsack und brachten darauf die Tiere zur weitern Beobachtung in eine feuchte Glaskammer.

Die Digitalis-Wirkung machte sich, sofern wenigstens die absolute Dose nicht zu klein war, meist schon während der ersten 10—20 Minuten nach der Injektion geltend. Die Herzkontraktionen, deren Anfangsfrequenz übrigens von der Lufttemperatur in ziemlich hohem Masse abhängig war in dem Sinne, dass sie bei kaltem Wetter zwischen 30 und 40 Pulsen pro Minute schwankte, bei warmem dagegen 50 und darüber betrug, nahmen an Zahl successive ab, die Systole wurde kräftiger, die Dauer der Diastole hie und da kürzer. Sehr bald traten auch die peristaltischen Kontraktionen auf, und auf sie folgte nach kürzerer oder längerer Zeit der Herzstillstand. Da für die Zwecke unserer Untersuchungen eine genauere Bestimmung der Zeit, welche bis zum Eintritt des Stillstandes verstrich, weniger wichtig war als die Konstatierung der Thatsache, ob überhaupt innert 24 Stunden dauernder Stillstand eintrat, so hatte es auch keinen Einfluss auf die Richtigkeit unserer Resultate, wenn die Versuche z. T. während der Nacht unbeobachtet blieben. Es muss aber

dieser Umstand bei einer Vergleichung unserer Angaben über den Eintritt des Herzstillstandes in Berücksichtigung gezogen werden. Viele derselben sind offenbar zu hoch gegriffen, weil sie nur die Zeit angeben, welche verfloss, bis der Stillstand wirklich gesehen wurde, während er faktisch, z. B. während der Nacht, schon mehrere Stunden lang vor der ersten Morgen-Beobachtung bestehen konnte. Ähnliches gilt auch für die Daten des Auftretens der Peristaltik; sie fehlen z. B. bei allen Versuchen, welche abends angefangen bis zum nächsten Morgen schon zum absoluten Stillstand geführt hatten.

Alle weiteren quantitativen und qualitativen Verschiedenheiten der Wirkung der diversen Digitalis-Fluid-Extrakte und ihrer verschiedenen Verdünnungsgrade glaubten wir vollends unberücksichtigt lassen zu dürfen, da der Eintritt oder Nicht-Eintritt des Herzstillstandes uns, wie oben erwähnt, als Massstab der Digitalis-Wirkung genügen musste.

Es sei uns nun gestattet, hier wenigstens einige unserer Versuchsprotokolle in extenso wiedergeben zu dürfen; das Gros derselben kann selbstverständlich nur auszugsweise und in tabellarischer Zusammenstellung mitgeteilt werden:

Versuch 31. **Extr. Digitalis fluid. A 97.**

Rana temp. = 52 gr. 13. XII. 98.		Verdünnung *1,0 : 20,0* Aq. dest.
3.20 p/m		Herz präpariert.
3.25	Puls: 49.	
3.30	Puls: 50.	
3.35		*0,5 cc. Digitalis-Lösung = 25 mgr. Ext. Digit. fluid.* in den Schenkellymphsack injiziert.
3.40	Puls: 39.	Systole kräftig, Rhythmus regelmässig, keine Peristaltik.
3.45	Puls: 32.	Kontraktionen sehr kräftig, ruckweise auftretend, regelmässig.
3.50	Puls: 33.	id. Peristaltik beginnt schwach.

3.55	Puls: —	Ventrikel steht in Systole still; ca. 30 schwache Kontraktionen der Vorhöfe.
4.20	Puls: —	Stillstand des Ventrikels und der Vorhöfe. Tier reagiert noch.
5.10	Puls: —	Tier †.

Versuch 33. **Extr. Digitalis fluid. A 97.**

Rana temp. = 52 gr. Verdünnung *1,0 : 40,0* Aq. dest.

13. XII. 98.

Freilegung des Herzens.

4.50 p/m	Puls: 48.	
4.55	Puls: 45.	
5.00		*0,5 cc. Digitalis-Lösung = 12,5 mgr. Ext. Digit. fluid.* in den Schenkellymphsack.
5.05	Puls: 47.	Kontraktionen normal.
5.15	Puls: 36.	Systole etwas kräftiger.
5.25	Puls: 36.	Schwache Peristaltik.
5.35	Puls: 25.	Kontraktionen schwach, wurmartig.
5.55	Puls: 38.	Kontraktionen wieder kräftiger, ohne Peristaltik.
6.45	Puls: 40.	id.

14. XII. 98.

8.00 a/m	Puls: 34.	Kontraktionen regelmässig, mittelstark, normal.
11.45	Puls: 36.	id.

Erholung, Frosch reagiert gut. Versuch unterbrochen.

Versuch 39. **Extr. Digitalis fluid. B 97.**

Rana temp. = 62 gr. Verdünnung *1,0 : 10,0* Aq. dest.

14. XII. 98.

4.40 p/m	Puls: 37,	nach Präparation des Herzens.
4.45	Puls: 44.	
4.50		*0,5 Digitalis-Lösung = 50 mgr. Extr. Digit. fluid.* in den Schenkellymphsack.
5.00	Puls: 48.	Herzaktion normal.
5.20	Puls: 38.	Rhythmus leicht unregelmässig.
5.27	Puls: —	Systol. Stillstand während ca. 1 Min.
6.05	Puls: 15.	Ganz schwache Kontraktionen des Ventrikels.

15. XII. 98.

8.00 a/m	Puls: 31.	Kontraktionen mittelkräftig, die Systole hat die Form einer vom Atrio-Ventrikular-Ring ausgehenden Welle. Herz scheint sich zu erholen.
11.50	Puls: 33.	id.
5.00 p/m	Puls: 47.	Kontraktionen sehr kräftig, normal. Tier reagiert gut. Versuch unterbrochen.

Versuch 185. **Extr. Digitalis fluid. A 98.**

Rana temp. = 44 gr. Verdünnung *1,0 : 20,0* Aq. dest.

25. I. 99.

Blosslegung des Herzens.

2.30 p/m	Puls: 37.	
2.35	Puls: 41.	
2.40		*0,5 Digitalis-Lösung = 25 mgr. Extr. Digit. fluid.* in den Schenkellymphsack.
3.30	Puls: 26.	Rhythmus unregelmässig, Kontraktionen ungleichartig, starke Peristaltik.
4.00	Puls: 24.	id.
5.00	Puls: 32.	id.
6.10	Puls: 9.	Rhythmus immer noch unregelmässig, hie und da bis ca. ½ Min. langer, diastolischer Stillstand; keine Peristaltik mehr.

26. I. 99.

11.00 a/m	Puls: 30.	Kontraktionen kräftig. Erholung.
2.40 p/m	Puls: 30.	id.
		Tier reagiert kräftig. Versuch unterbrochen.

Die Resultate der weitern Versuche mit Digitalis-Fluid-Extrakten ergeben sich aus der Tabelle I (pag. 25—28).

Diese Versuche wurden für die 1897er Präparate im Monat Dezember 1898, für die 1898er Präparate im Januar bis Februar 1899 ausgeführt; die injizierte Dose der verdünnten Extrakt-Lösung betrug konstant 0,5 cc.

Tabelle I.

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Peristaltik nach	Stillstand nach	Kein Stillst. nach 24 St.	Absolute Dose in mgr.
1. Extract. Digital. fluid. A 97. 1. Serie: Dez. 98.						
31	52	1 : 20	15 Min.	20 Min.	—	25,0
32	53	id.	10 Min.	20 Min.	—	id.
43	54	1 : 25	30 Min.	6 St.	—	20,0
35	59	1 : 30	20 Min.	8 St.	—	17,0
34	71	id.	5 Min.	ca. 14 St.	—	id.
78	39	1 : 35	?	—	×	14,0
40	40	id.	?	—	×	id.
41	39	1 : 40	?	22 St.	—	12,5
79	49	id.	?	—	×	id.
36	50	id.	25 Min.	—	×	id.
33	52	id.	25 Min.	—	×	id.
30	56	1 : 100	—	—	×	5,0
Grenzwert = 1 : 30 = 17 mgr.						
2. Extract. Digital. fluid. B 97. 1. Serie: Dez. 98.						
38	44	pur.	15 Min.	1½ St.	—	500,0
42	56	1 : 5	20 Min.	6 St.	—	100,0
50	78	id.	?	3 St.	—	id.
47	55	1 : 7,5	45 Min.	ca. 22 St.	—	67,0
68	62	id.	25 Min.	ca. 18 St.	—	id.
49	49	1 : 10	?	—	×	50,0
58	55	id.	8 St.	—	×	id.
39	62	id.	?	—	×	id.
37	60	1 : 20	1½ St.	—	×	25,0
Grenzwert = 1 : 7,5 = 67 mgr.						

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Peristaltik nach	Stillstand nach	Kein Stillst. nach 24 St.	Absolute Dose in mgr.
3. Extract. Digital. fluid. C. 97. Dez. 98.						
45	40	1 : 10	20 Min.	1 St.	—	50,0
53	55	id.	?	1 St.	—	id.
55	43	1 : 13	?	ca. 13 St.	—	38,0
56	52	1 : 17	25 Min.	2 St.	—	29,0
66	42	1 : 20	25 Min.	ca. 22 St.	—	25,0
60	44	id.	10 Min.	id.	—	id.
44	49	id.	30 Min.	—	×	id.
61	52	1 : 25	40 Min.	—	×	20,0
46	52	1 : 30	—	—	×	17,0
Grenzwert = 1 : 20 = 25 mgr.						
4. Extract. Digital. fluid. D 97. Dez. 98.						
54	44	1 : 5	10 Min.	½ St.	—	100,0
57	47	1 : 8	?	1½ St.	—	62,5
59	47	1 : 10	40 Min.	ca. 4 St.	—	50,0
63	54	id.	30 Min.	3 St.	—	id.
52	61	id.	ca. 17 St. ?	—	×	id.
62	57	1 : 12	?	—	×	42,0
65	53	1 : 15	30 Min.	1½ St.	—	33,0
64	63	id.	20 Min.	id.	—	id.
69	61	1 : 18	55 Min.	—	×	28,0
48	60	1 : 20	—	—	×	25,0
67	69	id.	?	—	×	id.
Grenzwert = 1 : 15 = 33 mgr.						

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Peristaltik nach	Stillstand nach	Kein Stillst. nach 24 St.	Absolute Dose in mgr.
5. Extract. Digital. fluid. A 98. Jan. 99.						
155	65	1 : 5	25 Min.	35 Min.	—	100,0
156	43	1 : 10	30 Min.	35 Min.	—	50,0
141	59	id.	15 Min.	ca. 20 St.	—	id.
192	67	id.	15 Min.	1½ St.	—	id.
194	42	1 : 15	40 Min.	3 St.	—	33,0
202	55	id.	?	ca. 2½ St.	—	id.
193	62	id.	35 Min.	1 St.	—	id.
185	44	1 : 20	10 Min.	—	×	25,0
191	55	id.	17 Min.	ca. 20 St.	—	id.
201	61	id.	?	—	×	id.
195	41	1 : 25	?	—	×	20,0
200	54	id.	ca. 3 St.	—	×	id.
190	47	1 : 30	?	—	×	17,0
189	56	id.	?	—	×	id.
138	69	id.	ca. 1 St.	—	×	id.
186	56	1 : 40	1 St.	—	×	12,5
139	52	1 : 60	—	—	×	8,0
140	63	1 : 100	—	—	×	5,0
Grenzwert = 1 : 15 = 33 mgr.						
6. Extract. Digital. fluid. C 98. Febr. 99.						
262	41	1 : 10	25 Min.	3½ St.	—	50,0
234	62	id.	?	ca. 3 St.	—	id.
263	38	1 : 15	?	1 St.	—	33,0
243	54	id.	20 Min.	8 St.	—	id.
276	58	id.	?	6½ St.	—	id.
275	41	1 : 18	?	—	×	28,0

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Peristaltik nach	Stillstand nach	Kein Stillst. nach 24 St.	Absolute Dose in mgr.
269	37	1 : 20	?	ca. 16 St.	—	25,0
235	44	id.	2½ St.	6½ St.	—	id.
270	51	id.	?	—	×	id.
252	43	1 : 25	20 Min.	—	×	20,0
253	38	1 : 30	1 St.	—	×	17,0
255	47	id.	?	—	×	id.
259	42	1 : 40	1 St.	—	×	12,5
241	58	id.	?	—	×	id.
261	39	1 : 50	?	—	×	10,0

Grenzwert = 1 : 20 = 25 mgr.

7. Extract. Digital. fluid. D 98. Jan. 99.

159	46	1 : 10	20 Min.	70 Min.	—	50,0
205	48	id.	20 Min.	1 St.	—	id.
188	36	1 : 15	?	ca. 24 St.	—	33,0
207	54	id.	?	ca. 17 St.	—	id.
245	41	1 : 20	?	7 St.	—	25,0
204	48	id.	25 Min.	ca. 18 St.	—	id.
268	52	id.	?	24 St.	—	id.
187	38	1 : 25	?	—	×	20,0
203	61	id.	—	—	×	id.
160	42	1 : 30	35 Min.	—	×	17,0
208	51	id.	—	—	×	id.
166	44	1 : 50	?	—	×	10,0

Grenzwert = 1 : 20 = 25 mgr.

Die unteren Grenzen der Wirksamkeit der verschiedenen Digitalis-Fluid-Extrakte verhalten sich also wie folgt:

	1897	1898
1. Extract. Digital. fluid. A. . . .	17 mgr.	33 mgr.
2. Extract. Digit. fluid. B. . . .	67 mgr.	—
3. Extract. Digit. fluid. C. . . .	25 mgr.	25 mgr.
4. Extract. Digit. fluid. D. . . .	33 mgr.	25 mgr.

Aus diesen Zahlen geht deutlich hervor, dass zunächst zwischen den Präparaten verschiedener Provenienz Differenzen im Grade ihrer Einwirkung auf das Froschherz bestehen und zwar Differenzen ganz bedeutender Art: Das stärkste der 4 untersuchten Fluid-Extrakte, Präparat A 97, wirkte ca. 4 mal stärker, resp. in ca. 4 mal grösserer Verdünnung, als das schwächste, Präparat B 97. Das ungefähr in der Mitte stehende Präparat D. 97 war etwa doppelt so wirksam wie Präparat B.

Etwas konstanter als die 97er Präparate verhielten sich, wie ebenfalls aus obiger Tabelle ersichtlich ist, diejenigen des Jahres 1898. Dagegen ist es sehr bemerkenswert, dass das Fluid-Extrakt A des Jahres 98 nur halb so stark wirkte wie das 1897er Präparat. Da die Fluid-Extrakte von 1898 ca. 1—1½ Monate später untersucht wurden als diejenigen von 1897, so liesse es sich denken, diese Differenz der Wirkung könnte auf einer ungleichen Reaktion der Versuchstiere beruhen, umsomehr, als wir bei der Prüfung anderer Präparate, besonders der Aconit-Fluid-Extrakte (v. pag. 76 ff.) die Erfahrung machten, dass die Frösche wirklich, wahrscheinlich infolge des mit der Winterzeit verbundenen unfreiwilligen Fastens, selbst innerhalb des kurzen Zeitraumes von 2—4 Wochen auf ein und dasselbe Gift immer stärker und stärker reagierten.

Diese Vermutung ist indessen unwahrscheinlich schon durch die Thatsache, dass sich die Präparate C und D beider Jahrgänge in ihrer Wirkung annähernd gleich blieben; sie wurde vollends widerlegt durch Widerholung der Versuche mit einigen 97er Präparaten zu einer Zeit und an Tieren, die den Bedingungen, unter welchen die 98er Fluid-Extrakte geprüft wurden, vollständig entsprachen. Diese Ende Februar 1899 mit frischen Fröschen vorgenommene Wiederholung der 97er Versuche ergab die in der Tabelle II niedergelegten Resultate (pag. 31).

Hieraus folgt, dass die Frösche aus dem Februar 99 etwas schwächer reagierten als solche aus dem Dezember 98. Diese wenn auch geringe Verschiedenheit könnte vielleicht in einer mit dem Hungerzustand verbundenen Herabsetzung des Blut- und Lymphkreislaufes ihre Erklärung finden, wodurch die Resorption des in den Lymphsack injizierten Giftes nicht mit der frühern Energie vor sich ginge. Immerhin sind aber diese Differenzen so gering, dass der Unterschied von ca. 200% zwischen Extr. Digital. fluid. A 97 und 98 wohl als Ausdruck eines Mindergehaltes des 98er Präparates an wirksamer Substanz anzusehen ist.

Die praktisch wichtigsten Ergebnisse unserer bisherigen Versuche am Herzen der Rana temporaria lassen sich dahin zusammenfassen, dass

1. die untere Grenze der Wirksamkeit des Extr. Digital. fluid. ziemlich tief liegt, indem sie durchschnittlich 40 mgr. beträgt, dass sie aber

2. für die verschiedenen gleichnamigen Präparate ganz erheblichen Schwankungen unterliegt, indem bei den Präparaten verschiedener Herkunft Differenzen von ca. 400% und bei denjenigen verschiedenen Jahrganges Unterschiede von ca. 200% konstatiert wurden.

Tabelle II.

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Peristaltik nach	Stillstand nach	Kein Stillst. nach 24 St.	Absolute Dose in mgr.
1. Extract. Digital. fluid. A 97. 2. Serie: Febr. 99.						
479	67	1 : 20	25 Min.	1½ St.	—	25,0
489	45	1 : 25	?	80 Min.	—	20,0
478	47	id.	25 Min.	ca. 4 St.	—	id.
469	60	id.	40 Min.	—	×	id.
470	40	1 : 30	?	ca. 3 St.	—	17,0
477	48	id.	30 Min.	—	×	id.
448	61	id.	—	—	×	id.
449	40	1 : 40	25 Min.	—	×	12,5
Grenzwert = 1 : 25 = 20 mgr.						
2. Extract. Digital. fluid. B 97. 2. Serie: Febr. 99.						
471	63	1 : 5	20 Min.	1½ St.	—	100,0
490	43	1 : 7,5	?	—	×	67,0
476	46	1 : 8	?	ca. 17 St.	—	62,5
480	45	1 : 10	ca. 4 St.	—	×	50,0
459	53	id.	?	—	×	id.
Grenzwert = 1 : 50 = 100 mgr.						

Es war nun unsere weitere Aufgabe, den Einfluss der diversen Digitalis-Fluid-Extrakte auf das Herz der Warmblüter festzustellen, resp. hier ebenfalls eine untere Grenze der Wirksamkeit zu bestimmen. Wir wählten zu diesen Versuchen das Kaninchen.

B. Blutdruckversuche am Kaninchen.

Ähnlich wie das Herz des Frosches, so zeichnet sich auch das Cirkulationssystem der Warmblüter durch eine ganz charakteristische Reaktion auf die wirksamen Substanzen der Digitalis aus. Diese Wirkung äussert sich nach *Boehm*[1]), *Kobert*[2]), *Hermann*[3]), *Schmiedeberg*[4]) u. a. auch hier zunächst als eine typische Verlangsamung des Pulses, welche auf einer Reizung sowohl des Vagus-Centrums wie der Vagus-Endigungen im Herzen beruht; diese Pulsverlangsamung ist begleitet von einer Steigerung des Blutdruckes, herbeigeführt durch eine Vermehrung des Schlagvolumens des Herzens und möglicherweise unterstützt von einer Kontraktion der peripheren Gefässe. In einem späteren Stadium wird der Blutdruck unregelmässig, um schliesslich kurz vor dem Tode rasch zu sinken; das Herz bleibt in Diastole stehen. *Koppe*[5]) zeigte, dass auch bei den Warmblütern, besonders beim Kaninchen, Lähmungserscheinungen der Skelettmuskulatur sich mit den Erscheinungen von Seiten der Cirkulationsorgane kombinieren.

Die Technik unserer Versuche am Kaninchen war diejenige der gewöhnlichen Blutdruckversuche. Es wurde eine Vena jugularis freigelegt und die Kanüle einer Injektionsspritze in dieselbe eingebunden; dann wurde eine Art. carotis mit dem Kymographion in Verbindung gesetzt. Wir liessen nun zunächst zu Beginn jedes Versuches den normalen Puls aufzeichnen und injizierten dann in angemessenen Zwischenräumen, meist mit Intervallen von 5—10 zu 10 Minuten eine bestimmte Dose des mit Aq. dest. oder physiologischer Cl. Na-Lösung verdünnten Fluid-Extraktes.

---

[1]) Loco cit. pag. 19.
[2]) *Kobert*: Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart 1893.
[3]) *Hermann*: Lehrbuch der experimentellen Toxikologie. Berlin 1874.
[4]) Loco cit. pag. 19 ([1]).
[5]) Loco cit. pag. 19.

Nach jeder Injektion und überhaupt, so oft es geboten erschien, wurde eine neue Druckaufnahme gemacht.

Hiebei zeigte sich mehr oder weniger deutlich ausgesprochen ein langsames, successives Heruntergehen des Pulses und eine allmählige Steigerung des Blutdruckes. Wenn die Pulsfrequenz so sehr gesunken war, dass der Puls in der Form der bei den Digitalis-Blutdruck-Versuchen fast konstant beobachteten, charakteristischen «grossen» Kurven aufgeschrieben wurde, so injizierten wir nur noch kleinere Dosen und in längeren Intervallen, weil diese grossen Kurven anzeigen, dass die Dosis lethalis bald erreicht ist. Meist trat dann auch der Tod plötzlich ein und markierte sich auf den Kurven durch ein rapides Herabgehen des Blutdruckes. Eine Steigerung der Pulsfrequenz unmittelbar vor dem Exitus hatten wir nie die Gelegenheit zu beobachten; auch blieb die Herzaktion meist bis zuletzt regelmässig.

Als Massstab der Digitalis-Wirkung bei diesen Blutdruck-Versuchen diente uns die experimentell ermittelte Dosis lethalis, d. h. diejenige Quantität des verdünnten Fluid-Extraktes, welche bei successiver, intravenöser Injektion den Herzstillstand herbeiführte. Auch bei diesen Versuchen interessierte uns die Zeit, welche bis zum Eintritt des Todes verstrich, sowie die manigfaltigen qualitativen Veränderungen der Pulskurven erst in zweiter Linie; die Hauptsache war für uns, für die Dosis lethalis der verschiedenen Digitalis-Fluid-Extrakte möglichst vergleichbare Werte aufzustellen. Um diese Vergleichung noch besser zu ermöglichen, wurde die Dosis lethalis stets auf 1 kg. des Kaninchen-Körpergewichtes ausgerechnet.

Als Beispiel dieser Blutdruckversuche lassen wir zunächst ein Protokoll eines solchen folgen.

Blutdruck-Versuch 3. **Extract. Digital. fluid. A 97.**

Kaninchen = 2250 gr., kräftig, gut genährt. Verdünnung
29. XII. 98. 9.50 a/m. *1,0 : 5,0* Aq. dest.

Zeit in Min.	Dose in cm³	Puls in 20 Sek.	Blutdruck in mm.	
0	—	80	92	Tracheotomie
5	1,0	72	94	wegen mangel-
10	1,0	66	88	hafter Atmung
16	—	60	90	
20	1,0	66	86	
25	—	72	96	
30	0,5	76	104	
35	—	78	100	Konvulsionen
40	0,5	74	100	
50	0,5	74	118	
55	—	74	126	
60	—	70	118	
65	0,25	52	122	Grosse Kurven
70	—	34	120	beginnen
75	—	22	84	
80	—	—	—	Tod

Versuchs-dauer = 80 Min. Dosis lethal. = 4,75 cc. Dig.

Abnahme der Pulsfrequenz um 58 pr. 20 Sek.
Höchste Blutdrucksteigerung um 34 mm.
Dosis lethalis des unverdünnten Fluid-Extraktes = 420 mgr.

Die Tabelle III (pag. 36) enthält die Resultate der mit den Extract. Digital. fluid. 97 und 98 angestellten Blutdruck-Versuche. Ihre Ausführung fiel in die Zeit vom 22. Dez. 98 bis 7. Jan. 99 für die 97er und vom 30. Jan. 99 bis 8. Febr. 99 für die 98er Präparate.

Die lethale Dose schwankt also, wie auch diese Resultate der Blutdruck-Versuche lehren, je nach der Herkunft und dem Jahrgang der Digitalis-Fluid-Extrakte innerhalb bedeutender Grenzen. Immerhin sind die Unterschiede nicht so gross wie bei den Versuchen am Froschherzen, indem die grösste Differenz hier blos ca. 200 % beträgt. Dass überhaupt das Verhältnis der Grenzwerte zu einander bei den Kaninchen-Experimenten nicht ganz dasselbe

ist, wie dasjenige bei den Frosch-Versuchen, wird kaum auffällig erscheinen, wenn man bedenkt, dass alle diese Zahlen, wie sie die Versuche mit 2 total verschiedenen Tier-Gattungen liefern, denn doch nur sehr relative Werte sind und auch nur als solche dürfen beurteilt und verglichen werden. Die Blutdruckversuche haben im Gegenteil, was sehr beachtenswert ist, die Frosch-Versuche insofern bestätigt, als auch nach ihren Ergebnissen die Reihenfolge der Präparate nach der Stärke ihrer Wirksamkeit die gleiche ist wie bei den Frosch-Versuchen: Auch hier stellt das Präparat A des Jahres 97 an Wirksamkeit das stärkste, das Präparat B desselben Jahrganges das schwächste Digitalis-Fluid-Extrakt dar.

Diese relativ weitgehende Übereinstimmung der beiden Versuchsreihen dürfte am besten die nachstehende Zusammenstellung der lethalen Dosen illustrieren:

Präparat	1897		1898	
	Frosch mgr.	Kaninchen mgr.	Frosch mgr.	Kaninchen mgr.
Extract. Digital. fluid. A .	17	400	33	590
Extract. Digital. fluid. C .	25	630	25	780
Extract. Digital. fluid. D .	33	770	25	740
Extract. Digital. fluid. B .	67	890	—	—

Diese Ergebnisse unserer Untersuchungen über die untern Grenzen der Wirksamkeit verschiedener Digitalis-Fluid-Extrakte berechtigen wohl zu dem Schluss, *dass letztere allerdings Präparate von ganz bedeutender Wirksamkeit darstellen, dass aber gerade deshalb die grossen Differenzen ihrer Wirksamkeit je nach Herkunft und Jahrgang ganz besonderes Interesse verdienen und bei der therapeutischen Verwendung der Extract. Digital. fluid. auch ganz besondere Berücksichtigung erfordern dürften.*

Tabelle III.

Versuchs-Nummer	Präparat	Verdünnung	Kaninchen-Gewicht in gr.	Abnahme der Pulsfrequenz in 20 Sek. um	Höchste Blutdrucksteigerung um	Tod nach Min.	Dosis leth. in cm³	Dosis leth. d. unverdünnt. Fluid-Extr. pr. kg. Gew. in mgr.	Dosis leth. im Mittel
1. Extract. Digital. fluid. 97.									
1	A	1 : 10	2150	57	30	75	8,00	370	400
2	id.	1 : 5	1900	34	38	58	4,25	450	
3	id.	1 : 5	2250	58	34	80	4,75	420	
17	id.	1 : 10	1840	70	36	70	6,75	370	
4	B	1 : 5	2500	79	8	104	10,00	800	890
6	id.	1 : 5	2550	59	2	100	10,50	820	
7	id.	1 : 5	1600	ca. 74	42	100	7,50	940	
8	id.	1 : 5	1620	66	34	60	8,00	990	
9	C	1 : 5	1450	78	40	40	4,50	620	630
10	id.	1 : 5	2470	82	10	65	8,00	640	
13	id.	1 : 5	1570	58	10	60	5,00	640	
14	id.	1 : 10	1570	62	20	114	9,50	610	
11	D	1 : 10	1570	60	50	90	10,75	690	770
12	id.	1 : 5	1560	50	—	80	7,00	890	
15	id.	1 : 5	1890	82	26	63	7,50	790	
18	id.	1 : 5	2390	75	26	67	8,50	710	
Extract. Digital. fluid. 98.									
36	A	1 : 5	1570	70	32	47	4,00	510	590
37	id.	1 : 5	1870	68	26	72	5,75	610	
38	id.	1 : 5	1100	62	30	65	3,75	680	
40	id.	1 : 5	1800	ca. 46	26	64	5,00	560	
44	C	1 : 5	1800	48	38	115	7,50	830	780
45	id.	1 : 5	1950	66	6	54	7,50	770	
46	id.	1 : 5	1490	54	6	65	6,50	870	
47	id.	1 : 5	2170	58	2	55	7,00	640	
39	D	1 : 5	1840	48	10	74	6,25	680	740
41	id.	1 : 5	1550	46	16	54	5,00	640	
42	id.	1 : 5	1170	18	38	64	5,00	850	
43	id.	1 : 5	1740	68	0	80	7,00	800	

II. Extractum Convallariæ fluidum.

A. Versuche am Froschherzen.

Die Convallaria majalis, deren chemische Bestandteile zuerst von *Walz*[1]) isoliert und beschrieben wurden, enthält nach den Untersuchungen von *Marmé*[2]) ein Glycosid Convallamarin, das sich durch seine Digitalis-ähnliche Wirkung auf die Herzthätigkeit anzeichnet. Es verlangsamt, wie *Marmé*, sowie *Leubuscher*[3]) angeben, in kleinen Dosen ebenfalls die Herzaktion, bewirkt in grösseren Gaben gleichfalls Herzperistaltik und führt endlich unter Beschleunigung der irregulär gewordenen Herzaktion zu einem sysystolischen Herzstillstand. Letzteren erhielt *Marmé* bei Fröschen schon bei Gaben von 0,3—0,6 mgr. in wässriger Lösung.

Unsere Experimente über die Wirksamkeit verschiedener Convallaria-Fluid-Extrakte, deren technische Ausführung genau dem entspricht, was wir oben über die Versuchsanordnung der Digitalis-Präparate ausführlich mitgeteilt haben, ergaben nun im Grossen und Ganzen dasselbe Resultat, was wenigstens die qualitative Convallaria-Wirkung anbetrifft. Allerdings war, wie schon *Leubuscher* hervorhob, die Abnahme der Pulsfrequenz vor dem Eintritt der Peristaltik oft nur gering und weniger deutlich ausgesprochen, als bei den Digitalis-Präparaten; auch hatte die Peristaltik selbst einen andern Charakter als bei den letzteren, indem sie noch unregelmässiger und stürmischer verlief. Die Hauptwirkung aber, den charakteristischen systolischen Herzstillstand zeigten auch die Convallaria-Fluid-Extrakte, sobald sie in genügenden Quantitäten appliziert wurden; dieses Symptom war daher auch

[1]) *Walz*: Jahrbuch für praktische Pharmacie, Bd. VII, VIII. Neues Jahrbuch für praktische Pharmacie, Bd. V, X.

[2]) *Marmé:* Göttinger Nachrichten 1867.

[3]) *Leubuscher:* Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. VII, 1884.

bei der Bestimmung der untern Grenze ihrer Wirksamkeit massgebend.

Zur Illustration der Convallaria-Wirkung mögen folgende zwei Versuchsprotokolle genügen:

Versuch 98. **Extr. Convallar. fluid A. 97.**

Rana temp. = 46 gr.		Verdünnung *1,0 : 200,0* Aq. dest.
30. XII. 98.		Herz freigelegt.
9.35 a/m	Puls: 36.	
9.40	Puls: 36.	
9.45		*0,5 cc Convallar.-Lösung = 2,5 mgr. Extr. Convallar. fluid.* in den Schenkellymphsack.
10.10	Puls: 34.	Kontrakt. sehr kräftig, sonst normal.
10.30	Puls: 24.	Peristaltik beginnt.
12.00	Puls: 10.	» stark.
3.00 p/m	Puls: 10.	Keine Peristaltik mehr.
7.00	Puls: 10.	Rhythmus unregelmässig, hie und da undulierende Bewegungen der Ventr. selten leichte Peristaltik.
31. XII. 98.		
8.00 a/m	Puls: 19.	Kontraktionen kräftig, regelmässig.
4.00 p/m	Puls: 18.	id.
		Tier reagiert kräftig.
		Versuch unterbrochen.

Versuch 82. **Extr. Convallar. fluid. A 97.**

Rana temp. = 57 gr.		Verdünnung *1,0 : 100,0* Aq. dest.
24. XII. 98.		Freilegung des Herzens.
3.30 p/m	Puls: 36.	
3.35	Puls: 37.	
3.40		*0,5 cc. Convallar.-Lösung = 5,0 mgr. Extr. Convallar. fluid.* in den Schenkellymphsack injiziert.
3.50	Puls: 36.	Kontraktionen sehr kräftig, normal.
4.20	Puls: 36.	id.
4.25	Puls: 36.	Hie und da leichte Peristaltik.
4.40	Puls: 34.	id.
4.50	Puls: 28.	Kontraktionen unregelmässig, unvollständig, peristaltisch.
5.00	Puls: —	Ventr. systolisch still, 30 Kontraktion der Vorhöfe.
25. XII. 98.		
11.00 a/m	Puls: —	Tier tot.

Die übrigen Resultate finden sich in Tabelle IV (pag. 40—43) zusammengestellt.

Um auch bei diesen Versuchen den Einfluss kennen zu lernen, den eine eventuelle Änderung der Empfänglichkeit der zu verschiedenen Zeiten benützten Frösche auf das Gesamtresultat ausüben könnte, wurde wie bei den Digitalis-Experimenten im Anschluss an die Untersuchung der 98er Präparate nochmals eine Prüfung einer 2. Serie der 97er Fluid-Extrakte C und D vorgenommen. Es ergab sich, dass, ähnlich wie bei der Digitalis, die Tiere im Monat Februar etwas schwächer auf Convallaria reagierten als im Monat Dezember, indem sich als Grenzwerte dieser 2. Serie für Präparat C die Verdünnung 1 : 230 = 2,17 (1. Serie 1 : 280 = 1,79) und für Präparat D die Verdünnung 1 : 200 = 2,50 mgr. (1. Serie 1 : 220 = 2,27 mgr.) herausstellte. Diese Abnahme der Empfänglichkeit ist indessen so gering, dass sie bei der Vergleichung unserer Resultate wohl unberücksichtigt bleiben darf.

Tabelle IV.

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Peristaltik nach	Stillstand nach	Kein Stillst. nach 24 St.	Absolute Dose in mgr.
1. Extract. Convallar. fluid. A 97. Dez. 98.						
83	47	1 : 10	20 Min.	1/2 St.	—	50,00
82	57	1 : 100	1 St.	1 1/2 St.	—	5,00
99	51	1 : 150	1 St.	2 St.	—	3,33
86	54	id.	?	ca. 16 St.	—	id.
92	57	id.	?	—	×	id.
102	74	1 : 170	?	—	×	2,94
103	44	1 : 180	1/2 St.	—	×	2,78
93	50	id.	1 St.	ca. 14 St.	—	id.
98	46	1 : 200	3/4 St.	—	×	2.50
91	47	id.	—	—	×	id.
84	60	id.	1 St.	—	×	id.
Grenzwert = 1 : 150 = 3,33 mgr.						
2. Extract. Convallar. fluid. B 97. Dez. 98.						
85	42	1 : 100	1/4 St.	40 Min.	—	5,00
87	49	1 : 200	ca. 15 St.	ca. 20 St.	—	2,50
94	68	id.	?	ca. 14 St.	—	id.
96	62	1 : 220	1 St.	7 St.	—	2,27
97	45	1 : 240	1 1/4 St.	2 3/4 St.	—	2,08
104	42	1 : 250	1 St.	ca. 15 St.	—	2,00
90	48	id.	?	—	×	id.
109	54	id.	ca. 17 St.	—	×	id.

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Peristaltik nach	Stillstand nach	Kein Stillst. nach 24 St.	Absolute Dose in mgr.
111	57	id.	2 St.	4¼ St.	—	id.
108	40	1 : 300	ca. 17 St.	—	×	1,67
110	47	id.	?	—	×	id.
117	38	1 : 350	?	—	×	1,43
Grenzwert = 1 : 240 = 2,08 mgr.						
3. Extract. Convallar. fluid. C 97. Dez. 98.						
88	45	1 : 100	?	ca. 14 St.	—	5,00
89	55	1 : 200	?	ca. 14 St.	—	2,50
112	38	1 : 250	20 Min.	1 St.	—	2,00
95	45	id.	?	ca. 14 St.	—	id.
167	45	1 : 280	?	ca. 14 St.	—	1,79
113	31	1 : 300	—	¾ St.	—	1,67
100	46	id.	?	—	×	id.
116	50	id.	?	—	×	id.
Grenzwert = 1 : 280 = 1,79 mgr.						
4. Extract. Convallar. fluid. D 97. Dez. 98.						
105	48	1 : 150	20 Min.	1 St.	—	3,33
114	31	1 : 200	?	15 Min.	—	2,50
106	39	id.	?	40 Min.	—	id.
118	53	id.	—	ca. 3 St.	—	id.
119	44	1 : 220	?	ca. 14 St.	—	2,27
120	42	1 : 240	ca. 24 St.	—	×	2,08
115	40	1 : 250	?	—	×	2,00
107	40	id.	?	—	×	id.
Grenzwert = 1 : 220 = 2,27 mgr.						

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Peristaltik nach	Stillstand nach	Kein Stillst. nach 24 St.	Absolute Dose in mgr.
5. Extract. Convallar. fluid. A 98 Febr. 99.						
212	51	1 : 100	—	80 Min.	—	5,00
296	53	id.	35 Min.	1 St.	—	id.
295	59	1 : 120	45 Min.	1 St.	—	4,17
237	68	id.	45 Min.	2 St.	—	id.
272	43	1 : 130	?	ca. 15 St.	—	3,85
314	52	id.	—	1/4 St.	—	id.
315	60	id.	?	ca. 15 St.	—	id.
271	73	id.	ca. 15 St.	—	×	id.
273	50	1 : 140	?	—	×	3,57
274	39	1 : 150	?	ca. 15 St.	—	3,33
299	50	id.	2 1/2 St.	—	×	id.
238	64	id.	?	—	×	id.
239	47	1 : 180	1 St.	—	×	2,78
213	61	1 : 200	1 St.	—	×	2,50
312	48	1 : 230	—	—	×	2,17
Grenzwert = 1 : 130 = 3,85 mgr.						
6. Extract. Convallar. fluid. C 98. Febr. 99.						
384	45	1 : 150	?	ca. 16 St.	—	3,33
389	39	1 : 180	?	1 1/2 St.	—	2,78
390	45	id.	?	ca. 4 St.	—	id.
382	44	1 : 200	20 Min.	1 1/4 St.	—	2,50
374	47	id.	ca. 3 St.	—	×	id.
298	50	id.	?	ca. 14 St.	—	id.
383	59	id.	?	—	×	id.
373	44	1 : 230	ca. 3 St.	ca. 20 St.	—	2,17
384	40	1 : 250	?	—	×	2,00

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Peristaltik nach	Stillstand nach	Kein Stillst. nach 24 St.	Absolute Dose in mgr.
340	44	1 : 250	ca. 15 St.	ca. 17 St.	—	2,00
372	52	id.	ca. 3 St.	—	×	id.
371	40	1 : 280	ca. 2 St.	—	×	1,79
370	44	id.	?	—	×	id.
368	39	1 : 300	?	—	×	1,67
310	51	id.	—	—	×	id.
339	54	id.	?	—	×	id.

Grenzwert = 1 : 200 = 2,50 mgr.

7. Extract. Convallar. fluid. D 98. Febr. 99.

377	37	1 : 100	?	1 St.	—	5,00
376	42	1 : 150	?	ca. 16 St.	—	3.33
375	42	1 : 180	$1^1/_2$ St.	ca. 16 St.	—	2,78
367	49	1 : 200	?	ca. 3 St.	—	2,50
297	51	id.	$^1/_2$ St.	$^3/_4$ St.	—	id.
316	74	id.	?	ca. 15 St.	—	id.
328	55	1 : 210	$^3/_4$ St.	—	×	2,38
329	47	1 : 220	ca. $3^1/_2$ St.	—	×	2,27
341	50	id.	$1^1/_4$ St.	—	×	id.
330	52	id.	?	—	×	id.
317	47	1 : 230	—	—	×	2,17
342	49	id.	?	—	×	id.
331	51	id.	?	ca. 3 St.	—	id.
313	40	1 : 250	ca. 16 St.	—	×	2,00
309	54	1 : 300	ca. 3 St.	—	×	1,67
308	34	1 : 400	—	—	×	1,25

Grenzwert = 1 : 200 = 2,50 mgr.

Eine Zusammenstellung der Grenzwerte liefert folgende Übersicht:

Präparat	1897 mgr.	1898 mgr.
Extract. Convallar. fluid. A .	3,33	3,85
Extract. Convallar. fluid. B .	2,08	—
Extract. Convallar. fluid. C .	1,79	2,50
Extract. Convallar. fluid. D .	2,27	2,50

Diese Daten zeigen zunächst, dass die Convallaria-Fluid-Extrakte von sehr intensiver Wirksamkeit sind; sie übertreffen die Digitalis-Präparate um ca. das 20fache, indem sich bei jenen der untere Grenzwert im Durchschnitt auf 40 mgr. belief, während er für die Convallaria durchschnittlich 2 mgr. beträgt. Doch sind auch die Convallaria-Präparate insofern den Digitalis-Extrakten ähnlich, als sie ebenfalls nicht unerhebliche Schwankungen in ihrer Wirkung aufweisen; die oben angeführten Zahlen ergeben sowohl für die Fluid-Extrakte verschiedener Herkunft als auch für solche verschiedenen Jahrganges Differenzen von ca. 200 %.

Nicht uninteressant ist es ferner, dass gerade die Bezugsquelle A, welche das wirksamste Digitalis-Präparat 97 lieferte, das schwächste Convallaria-Extrakt 97 produzierte, ein Umstand, der deutlich zeigt, wie auch der Bezug der Präparate von einem und demselben Lieferanten für eine Constanz der Wirksamkeit verschiedener Extrakte keine ausreichenden Garantien bietet.

B. Blutdruckversuche am Kaninchen.

Das Warmblüter-Herz ist auf Convallamarin nicht weniger empfindlich als dasjenige des Frosches. Nach *Marmé*[1]) zeigt sich auch beim Kaninchen zunächst eine Verlangsamung der Herzaktion bei gleichbleibendem Blutdruck,

[1]) Loco cit. pag. 37.

sehr bald soll diese aber in eine bedeutende Beschleunigung des Pulses umschlagen, verbunden mit starker Zunahme des Druckes. Dem gegenüber fand *Leubuscher*[2]), dass zwar eine Verlangsamung der Frequenz der Herzschläge eintritt, dass diese aber anhält und nicht einer Beschleunigung Platz macht. Auch der Blutdruck nahm bei den Versuchen von *Leubuscher* nicht zu, sondern wurde bald, wie übrigens auch die Pulsfrequenz, unregelmässig, um sub finem vitæ successive zu sinken. Als tötliche Dose für Kaninchen geben beide Autoren übereinstimmend ca. 7 mgr Convallarmarin an.

Die Bestimmung dieser Dosis lethalis der verschiedenen Fluid-Extrakte war denn auch bei unseren Convallaria-Blutdruck-Versuchen die Hauptsache; die nähere Art und Weise der Convallaria-Wirkung glaubten wir als eine ausserhalb des Rahmens unserer Aufgabe liegende Streitfrage nicht näher studieren zu müssen. Wir verzichten daher auch in der folgenden Tabelle V auf nähere Angaben über Pulsfrequenz und Blutdruck, da beide Faktoren bei den meisten unserer Versuche sehr bald schon unregelmässig und zahlenmässig nicht mehr genau bestimmbar wurden. Diese Erscheinung mag zum Teil auf den Umstand zurückzuführen sein, dass die Pulsverlangsamung gewöhnlich schon bei einer sehr kleinen Dose eintritt und verschwindet, sobald eine neue Dose eingespritzt wird, sodass, wenn man von vornherein eine etwas grosse Dose injiziert, das Stadium der Pulsverlangsamung leicht übersehen werden kann. Aus demselben Grunde legten wir auch auf das Ausbleiben einer Blutdrucksteigerung bei den meisten unserer Versuche kein allzu grosses Gewicht und unterlassen die Anführung der Blutdruck-Zahlen und Druckschwankungen ganz.

Die Technik unserer Convallaria-Versuche war ganz dieselbe wie die bei den Digitalis-Versuchen geschilderte. Es musste ganz besonders darauf geachtet werden, dass

[2]) Loco cit. pag. 37.

die Verdünnungen der Fluid-Extrakte möglichst gleich stark und die Intervalle zwischen den Injektionen möglichst gleich lang gewählt wurden.

Als Beispiel führen wir zunächst ein ausführliches Versuchsprotokoll an.

Blutdruck-Versuch 21. **Extract. Convallar. fluid. A 97.**

Kaninchen = 1680 gr, mittelkräftig.
13. I. 99. 3.00 p/m.

Verdünnung = *1,0 : 100* Cl-Na-Lösung

Zeit in Min.	Dose in cm³	Puls in 20 Sek.	Blutdruck in mm	
0	—	96	94	
5	1,0	92	100	
10	1,0	90	102	
15	1,0	86	102	
20	1,0	86	102	
25	1,0	66	100	ziemlich starke Blut-
30	1,0	62	92	druckschwankungen
35	1,0	ca. 52	ca. 82	Puls u. Blutdruck
40	1,0	ca. 52	ca. 62	unregelmässig
42	—	ca. 60	ca. 46	id.
48	1,0	?	ca. 22	id.
50	—	—	—	Tod

Versuchsdauer = 50 Min.

Dosis lethal. = 9,0 cc. Convallaria-Lösung

Dosis lethalis des unverdünnten Fluid-Extraktes pr. kg Körpergewicht = 54 mgr.

Die Resultate der Convallaria-Blutdruck-Versuche sind aus der Tabelle V (pag. 47 und 48) ersichtlich.

Tabelle V.

Versuchs-Nummer	Präparat	Verdünnung	Kaninchen-Gewicht in gr.	Tod nach Minuten	Dosis lethalis in cm^3	Dosis leth. des unverdünnten Fluid-Extraktes pr. kg. Körpergewicht in mgr.	Dosis leth. im Mittel
Extract. Convallar. fluid. 1897.							
19	A	1 : 100	2360	81	14,00	59	56
21	id.	id.	1680	50	9,00	54	
22	id.	id.	1820	94	10,00	55	
71	id.	id.	1750	94	10,00	57	
23	B	1 : 100	1850	61	6,00	32	43
24	id.	id.	2220	100	9,50	43	
25	id.	id.	2450	140	13,00	53	
26	id.	id.	1720	108	8,00	46	
27	C	1 : 100	2450	35	5,00	20	32
28	id.	id.	3190	122	14,00	44	
29	id.	id.	1700	90	8,00	47	
30	id.	id.	1870	50	6,00	32	
35	id.	id.	1630	33	3,00	19	
31	D	1 : 100	2000	132	12,75	64	52
32	id.	id.	2300	115	11,00	48	
33	id.	id.	1050	78	6,25	59	
34	id.	id.	1370	38	5,00	36	
Extract. Convallar. fluid. 1898.							
49	A	1 : 100	1750	220	13,00	74	67
50	id.	1 : 50	2000	75	7,00	70	
51	id.	1 : 50	2050	124	10,50	102	
52	id.	1 : 50	2170	73	6,50	60	
53	id.	1 : 50	1810	55	5,00	55	
65	id.	1 : 50	1880	34	4,00	43	

Versuchs-Nummer	Präparat	Verdünnung	Kaninchen-Gewicht in gr.	Tod nach Minuten	Dosis lethalis in cm³	Dosis leth. der unverdünnten Fluid-Extrakte pr. kg. Körpergewicht in mgr.	Dosis leth. im Mittel
60	C	1 : 100	1990	47	5,00	25	43
61	id.	1 : 100	2010	60	5,50	27	
62	id.	1 : 100	1450	95	8,50	59	
63	id.	1 : 100	1590	126	13,00	82	
64	id.	1 : 100	2020	65	7,00	35	
66	id.	1 : 100	1700	65	5,00	29	
54	D	1 : 100	1740	125	13,00	75	41
55	id.	1 : 50	1720	30	3,00	35	
56	id.	1 : 100	1720	58	6,00	35	
58	id.	1 : 100	2090	75	8,00	38	
59	id.	1 : 100	1670	40	4,00	24	
67	id.	1 : 100	2170	86	9,00	41	

Aus diesen Zahlen der lethalen Dose pr. kg. Körpergewicht fallen wohl zuerst die grossen Differenzen auf, welche die verschiedenen Versuche über ein und dasselbe Fluid-Extrakt ergeben. Da die Versuche alle möglichst gleichartig ausgeführt wurden, so ist wohl die Ursache dieser Differenzen in einer individuell sehr variablen Empfänglichkeit der Kaninchen für Convallamarin zu suchen. Diese Erscheinung stimmt zum Teil mit den Beobachtungen überein, welche bei therapeutischen Versuchen mit Convallaria-Präparaten gemacht worden sind. Viele Autoren, u. a. *Hiller*[1]), *Leubuscher*[2]), haben mit besonderem Nachdruck die Unregelmässigkeit und die Unsicherheit der Wirkung dieser Präparate hervorgehoben; diese Umstände könnten möglicherweise mit den einstweilen noch unbekannten Ausscheidungsbedingungen des Giftes in Zusammenhang stehen.

[1]) *Hiller*: Zeitschrift für klin. Medizin, Bd. VI.

[2]) Loco cit. pag. 37.

Durch Vermehrung der Zahl der Experimente haben wir versucht, diesen für eine Vergleichung der Wirksamkeit sehr störenden Faktor einigermassen zu kompensieren, und wenn uns dies auch nicht vollständig gelungen ist, so ergeben sich doch aus einer Vergleichung der Mittelwerte nicht unerhebliche Differenzen. Sie bestätigen im Grossen und Ganzen, wie folgende Tabelle lehrt, die Resultate der Frosch-Versuche:

Präparat	1897		1898	
	Frosch mgr.	Kaninchen mgr.	Frosch mgr.	Kaninchen mgr.
Extr. Convallar. fluid. C .	1,79	32	2,50	43
Extr. Convallar. fluid. B .	2,08	43	—	—
Extr. Convallar. fluid. D .	2,27	52	2,50	41
Extr. Convallar. fluid. A .	3,33	56	3,85	67

Die Skala der Wirksamkeit bleibt also für die Versuche mit beiden Tier-Gattungen so ziemlich dieselbe, nach beiden Versuchsreihen ist C 97 das stärkste, A 98 das schwächste Convallaria-Fluid-Extrakt.

Als Zusammenfassung sämtlicher Resultate der Versuche mit Convallaria lässt sich aussagen, dass

1. diese Präparate sehr intensive Herzgifte darstellen, indem die Dosis lethalis für Frösche ca. 3 mgr., für Kaninchen ca. 40 mgr. beträgt, und dass

2. die Intensität ihrer Wirkung wie bei den Digitalis-Fluid-Extrakten je nach Ursprung und Jahrgang variiert, immerhin aber blos in Grenzen, die eine Differenz von 200% kaum überschreiten dürften.

III. Extractum Belladonnæ fluidum.

Die physiologischen Wirkungen des Alkaloides der Atropa Belladonna, des Atropins, sind ausführlicher zuerst von *Bezold* und *Bloebaum*[1]) untersucht und beschrieben worden. Diese Autoren konstatierten neben andern, ebenfalls charakteristischen Einwirkungen des Atropins namentlich einen typischen Einfluss desselben auf das Herz von Kalt- und Warmblütern und führten ihn auf eine durch das Atropin bedingte Lähmung der im Herzen gelegenen Nervenendigungen des Vagus zurück. Spätere Arbeiten, so diejenige von *Harnack*[2]), *Boehm*[3]) u. a., bestätigten diese Ansicht, ganz besonders aber auch die Untersuchungen von *Schmiedeberg* und *Koppe*[4]), welche in dem Muscarin ein Alkaloid beschrieben, das sich durch seine dem Atropin diametral gegenüberstehenden Wirkungen auf das Herz, also durch Reizung seiner Hemmungszentren, auszeichnet. Infolge dieses physiologischen Antagonismus zwischen dem Atropin und dem Muscarin vermag das Atropin ein durch Muscarin vergiftetes, d. h. diastolisch stillgestelltes Herz wieder zum Schlagen zu bringen.

Diese Atropin-Wirkung ist von allen andern wohl die empfindlichste und sicherste, und wir haben dieselbe daher zur Bestimmung der Wirksamkeit der verschiedenen Belladonna-Fluid-Extrakte gewählt. Die übrigen Wirkungen, wie Pupillenerweiterung oder Vagus-Lähmung bei Warmblütern, waren zu unsern Zwecken nicht wohl zu gebrauchen; entweder lässt sich die Grenze der Wirksamkeit nicht genau bestimmen oder die Wirkung ist eine so kurzdauernde, dass bei ihrer Prüfung kleine zeitliche Unterschiede schon imstande sind, bedeutende Schwankungen in den Resultaten hervorzurufen. An eine Feststellung der töt-

[1]) *Bezold* u. *Bloebaum*: Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium in Würzburg. Leipzig 1867.

[2]) *Harnack*: Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie. Bd. II.

[3]) *Boehm*: Studien über Herzgifte. Würzburg 1871.

[4]) *Schmiedeberg* u. *Koppe*: Das Muscarin. Leipzig 1869.

lichen Dosis für Belladonna-Fluid-Extrakte war bei der auffallenden Toleranz der meisten Tierarten diesem Gift gegenüber nicht zu denken. Bei der Aufhebung des Muscarin-Stillstandes am Froschherzen hatten wir den Vorteil, den Zeitpunkt und die Intensität der Wirkung genau feststellen zu können.

Was nun zunächst das bei diesen Versuchen verwendete Tiermaterial betrifft, so bedienten wir uns dabei ausschliesslich der Rana esculenta und zwar auch hier blos möglichst frischer und stets nur gewogener Exemplare. Zunächst wurde in üblicher Weise das Herz des flach extendierten Tieres freipräpariert und durch zweimalige Puls-Zählung die Anfangsfrequenz der Versuche festgestellt. Dann injicierten wir in den einen Schenkellymphsack 0,5 cc. der Muscarin-Lösung in einer Verdünnung, welche wir in Vorversuchen als minimalste Grenze der typischen Muscarin-Wirkung bestimmt hatten. Den diastolischen Muscarin-Stillstand erhielten wir mit dem von uns benützten Präparat Muscarin. hydrochlor. Grübler schon bei Applikation von 0,2—0,5 mgr. Muscarin und zwar war er meist bereits nach 5—15 Minuten komplett, nachdem vorher die Frequenz der Herzaktion succesive abgenommen hatte. Zuerst erloschen gewöhnlich die Vorhofskontraktionen, dann verringerte sich die Zahl der Ventrikel-Systolen mehr und mehr.

Das von uns benützte Muscarin. hydrochlor. Grübler stellt übrigens ein Präparat von sehr intensiver Wirksamkeit dar; denn ein Muscarin. nitric. Merck, welches wir anlässlich der ersten Vorversuche anwandten, vermochte nicht einmal in ca. 20mal grössern Dosen konstant einen absoluten diastolischen Herzstillstand herbeizuführen.

Sobald der Herzstillstand während ca. 2 Minuten konstatiert war, injicierten wir in den Lymphsack des andern Schenkels eine bestimmte Menge des verdünnten Fluid-Extraktes. Meist vergingen blos einige Minuten, bis der Ventrikel wieder anfing, sich rhythmisch zu kontrahieren, und nach einiger Zeit setzten allmälig auch wieder immer

deutlicher werdende Pulsationen der Vorhöfe ein. Bei genügend hohen Belladonna-Dosen erreicht das Herz die Anfangsfrequenz der Kontraktionen und die frühere Regelmässigkeit der Aktion von Ventrikeln und Vorhöfen schon innert 5—15 Minuten, bei kleineren Dosen erholte sich zwar der Ventrikel vollständig aus dem Muscarin-Stillstand, aber die Vorhöfe blieben nach wie vor still oder die Erholung des Ventrikels war eine unvollständige, weil die Anfangsfrequenz des Pulses nicht mehr erreicht wurde. Wurde die Dose zu klein gewählt, so beeinflusste sie den Muscarinstillstand gar nicht; das Herz verharrte in dauernder Diastole oder es wurden einzelne spärliche und unvollständige Kontraktionen erst nach mehreren Stunden, wahrscheinlich durch den mechanischen Reiz des Austrocknens, ausgelöst.

Wir hatten uns nun die Aufgabe gestellt, die untere Grenze der Wirksamkeit der Belladonna-Präparate nur nach dem Eintritt oder Nichteintritt der vollständigen Erholung aus dem Muscarin-Stillstand zu messen und zu dieser totalen Erholung war nach unserem willkürlichen Postulat nötig:

1. Vollständige oder wenigstens annähernde Erreichung der Anfangsfrequenz, 2. Normale Pulsationen der Vorhöfe, 3. Normale, rhythmische Kontraktionen des Ventrikels, und zwar alle 3 Bedingungen innert 30 Minuten nach der Injection der Belladonna-Lösung. Wir hatten nämlich die Beobachtung gemacht, dass, wenn die vollständige Erholung nicht innerhalb der ersten 10—30 Minuten nach der Einverleibung des Atropins eintrat, sie später kaum mehr zu erwarten war.

Dass übrigens die Aufhebung des Muscarin-Stillstandes bei unsern Versuchen wirklich nur durch den Einfluss des Atropins bedingt sei, und nicht etwa durch ein allmäliges Erlöschen der Muscarin-Einwirkung oder durch den bei der Injection der Verdünnungsflüssigkeit gesetzten sensiblen Reiz, davon überzeugten wir uns durch eine Anzahl von Kontrollversuchen; sie ergaben, dass der Muscarin-Stillstand,

wie übrigens auch schon *Schmiedeberg* und *Koppe*[1]) fanden, mehrere Stunden lang anhält und dann noch beliebig durch Atropin kann aufgehoben werden, und dass wohl eine direkte mechanische Reizung des durch Muscarin stillgestellten Herzens, nicht aber entferntere Reize, wie z. B. Injection von 0,5 cc Aq. dest., einzelne Kontraktionen auszulösen vermögen. Den Einfluss, den die Austrocknung des Herzens als direkter Reiz eventuell hätte ausüben können, schalteten wir nach Möglichkeit dadurch aus, dass wir die Versuchstiere in feuchten Glaskammern unterbrachten und die Beobachtungszeit, wie oben erwähnt, nicht viel über $^1/_2$ Stunde ausdehnten.

Bei dieser Methode der Bestimmung der untern Wirkungsgrenze waren so grosse Verdünnungen der Präparate nötig, dass allein schon die Unterschiede der Versuchstiere nach ihrer Körpergrösse und ihrem Gewicht erhebliche Differenzen der Resultate bedingten. Diesem Umstand suchten wir dadurch Rechnung zu tragen, dass wir die Zahlen der wirksamen Gaben auf 100 gr. Körpergewicht umrechneten.

Wir beginnen auch hier wieder damit, einige Versuchsprotokolle ausführlich wiederzugeben.

a. Vollständige Aufhebung des Muscarin-Stillstandes.

Versuch 197. **Extract. Belladonnae fluid. A 97.**

Rana esculenta = 48 gr.		Verdünnung 1,0 : 1000 Aq. dest.
26. I. 99.		Herz präpariert.
4.50 p/m	Puls: 37.	
4.55	Puls: 39.	
4.56		*0,5 mgr. Muscarin* in den rechten Schenkellymphsack.
5.00		diastol. Stillstand.
5.01		*0,5 cc Bellad.-Lösung = 0,5 mgr. Extr. Bellad. fluid.* in den linken Schenkellymphsack.

[1]) Loco cit. pag. 50.

5.10	Puls: —	Herz in Diastole still.
5.15	Puls: 38.	schwache Ventr.-Kontrakt., Vorhöfe still.
5.20	Puls: 40.	id. Vorhöfe kontrahieren sich schwach.
5.25	Puls: 40.	Vorhöfe und Ventrikel normal.
5.30	Puls: 35.	id.
6.00	Puls: 35.	id.
		Versuch unterbrochen.

Wirksame Dose pr. 100 gr. Gewicht = *1,04 mgr. Extr. Bellad. fluid.*

b. Unvollständige Aufhebung des Muscarin-Stillstandes.

Versuch 246. **Extract. Belladonnae fluid. A 97.**

Rana esculenta = 55 gr. Verdünnung = 1,0 : 3000 Aq. dest.

1. II. 99.		
3.40 p/m	Puls: 38.	
3.45	Puls: 36.	
3.46		*0,4 mgr. Muscarin.*
4.00		Stillstand.
4.02		*0,5 cc. Bellad.-Lösung = 0,16 mgr. Extract. Bellad. fluid.*
4.06	Puls: 12.	Kontr. träge, Vorhöfe still.
4.14	Puls: 10.	Kontr. kräftig, unregelm., Vorh. = 0.
4.25	Puls: 25.	Ventr. kontrahiert sich gut, regelm.
4.30	Puls: 26.	Vorhöfe beginnen schwache Kontrakt.
4.50	Puls: 23.	Vorhöfe fast = 0.
5.10	Puls: 16.	id. Ventr. normal.
		Versuch unterbrochen.

Dose pr. 100 gr. Körpergewicht = *0,29 mgr. Extr. Bellad. fluid.*

Wir lassen nun die übrigen Resultate, zu Tabellen zusammengestellt, folgen: Tabelle VI, pag. 55—59. Die injicierte Dose der Belladonna-Lösungen betrug konstant 0,5 cc.

Tabelle VI.

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Aufhebung des Murcarin-Stillst. innert 30 Min.		Absolute Dose in mgr.	Absolute Dose pro 100 gr. Gew. in mgr.
			Total	Partiell-fehlend		
1. Extract. Belladonnæ fluid. A 97.						
1	schwach	1 : 20	×	—	25,00	
2	id.	1 : 40	×	—	12,50	
3	id.	1 : 80	×	—	6,25	
4	mittel	1 : 160	×	—	3,13	
5	kräftig	1 : 320	×	—	1,57	
6	mittel	1 : 400	×	—	1,25	
9	kräftig	1 : 600	×	—	0,83	
26	55	id.	×	—	id.	1,45
197	48	1 : 1000	×	—	0,50	1,04
281	38	1 : 2000	—	×	0,25	0,66
198	51	1 : 1500	×	—	0,33	0,65
211	26	1 : 3000	×	—	0,16	0,62
283	42	1 : 2000	—	×	0,25	0,59
250	43	1 : 2000	×	—	0,25	0,58
249	47	1 : 2000	×	—	0,25	0,53
199	46	1 : 2500	×	—	0,20	0,43
210	26	1 : 5000	—	×	0,10	0,38
247	29	1 : 5000	×	—	0,10	0,34
248	51	1 : 3000	—	×	0,16	0,31
246	55	1 : 3000	—	×	0,16	0,29
209	42	1 : 5000	—	×	0,10	0,24

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Aufhebung des Muscarin-Stillst. innert 30 Min.		Absolute Dose in mgr.	Absolute Dose pro 100 gr. Gew. in mgr.
			Total	Partiell-fehlend		
2. Extract. Belladonnæ fluid. B 97.						
10	kräftig	1 : 200	×	—	2,50	
12	id.	1 : 800	×	—	0,63	
391	27	1 : 1000	×	—	0,50	1,85
305	60	1 : 500	×	—	1,00	1,67
27	51	1 : 600	×	—	0,83	1,63
280	33	1 : 1000	×	—	0,50	1,52
358	34	1 : 1000	×	—	0,50	1,47
302	38	1 : 1000	×	—	0,50	1,32
29	49	1 : 800	—	×	0,63	1,27
306	54	1 : 800	×	—	0,63	1,16
301	49	1 : 1000	—	×	0,50	1,02
357	26	1 : 2000	—	×	0,25	0,96
355	56	1 : 1000	×	—	0,50	0,89
303	37	1 : 1500	—	×	0,33	0,89
282	30	1 : 2000	×	—	0,25	0,83
393	31	1 : 2000	×	—	0,25	0,81
307	34	1 : 2000	×	—	0,25	0,73
396	74	1 : 1000	—	×	0,50	0,68
395	24	1 : 3000	×	—	0,16	0,67
304	25	1 : 3000	—	×	0,16	0,64
353	41	1 : 2000	—	×	0,25	0,61
403	26	1 : 3000	—	×	0,16	0,61
405	42	1 : 2000	—	×	0,25	0,59
278	27	1 : 3000	—	×	0,16	0,59

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Aufhebung des Murcarin-Stillst. innert 30 Min.		Absolute Dose in mgr.	Absolute Dose pro 100 gr. Gew. in mgr.
			Total	Partiell-fehlend		
350	28	1 : 3500	—	×	0,14	0,50
398	25	1 : 4000	—	×	0,13	0,50
277	33	1 : 3000	—	×	0,16	0,48
400	28	1 : 4000	—	×	0,13	0,45
		3. Extract. Belladonnæ fluid. C 97.				
121	60	1 : 200	×	—	2,50	4,17
332	33	1 : 1000	×	—	0,50	1,52
409	33	1 : 1500	×	—	0,33	1,00
394	44	1 : 1500	×	—	0,33	0,75
402	27	1 : 3000	—	×	0,16	0,59
392	28	1 : 3000	×	—	0,16	0,57
349	29	1 : 3000	×	—	0,16	0,55
352	24	1 : 4000	×	—	0,12	0,50
404	32	1 : 3000	—	×	0,16	0,50
399	25	1 : 4000	—	×	0,12	0,48
397	30	1 : 3500	×	—	0,14	0,47
333	35	1 : 3000	×	—	0,16	0,46
354	21	1 : 5500	—	×	0,09	0,43
356	25	1 : 5000	—	×	0,10	0,40
336	21	1 : 6000	—	×	0,08	0,38
407	43	1 : 3000	—	×	0,16	0,37
351	47	1 : 3000	—	×	0,16	0,34

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Aufhebung des Muscarin-Stillst. innert 30 Min.		Absolute Dose in mgr.	Absolute Dose pro 100 gr. Gew. in mgr.
			Total	Partiell-fehlend		
4. Extract. Belladonnæ fluid. A 98.						
425	66	1 : 1000	— ?	× ?	0,50	0,76
436	23	1 : 3000	×	—	0,16	0,69
421	40	1 : 2000	×	—	0,25	0,62
434	26	1 : 3000	—	×	0,16	0,62
440	81	1 : 1000	—	×	0,50	0,62
427	31	1 : 3000	—	×	0,16	0,52
430	34	1 : 3000	—	×	0,16	0,47
423	28	1 : 4000	—	×	0,13	0,45
432	29	1 : 4000	×	—	0,13	0,43
429	39	1 : 3000	—	×	0,16	0,41
438	27	1 : 5000	—	×	0,10	0,37
441	32	1 : 5000	× ?	— ?	0,10	0,31
5. Extract. Belladonnæ fluid. C 98.						
453	77	1 : 1000	×	—	0,50	0,71
442	31	1 : 3000	×	—	0,16	0,52
447	70	1 : 1500	×	—	0,33	0,47
444	28	1 : 4000	—	×	0,12	0,43
451	28	1 : 4000	—	×	0,12	0,43
445	38	1 : 3000	×	—	0,16	0,42
446	42	1 : 3000	—	×	0,16	0,38
443	27	1 : 5000	—	×	0,10	0,37

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Aufhebung des Muscarin-Stillst. innert 30 Min.		Absolute Dose in mgr.	Absolute Dose pro 100 gr. Gew. in mgr.
			Total	Partiell-fehlend		
6. Extract. Belladonnæ fluid. D 96.						
416	65	1 : 500	×	—	1,00	1,54
334	34	1 : 1000	×	—	0,50	1,47
418	38	1 : 1000	×	—	0,50	1,24
408	21	1 : 2000	×	—	0,25	1,19
412	46	1 : 1000	×	—	0,50	1,09
413	23	1 : 2000	—	×	0,25	1,08
417	48	1 : 1000	—	×	0,50	1,04
415	36	1 : 1400	×	—	0,36	1,00
337	31	1 : 2000	—	×	0,25	0,81
419	32	1 : 2000	×	—	0,25	0,78
410	21	1 : 3000	—	×	0,16	0,77
450	24	1 : 3000	—	×	0,16	0,67
411	38	1 : 2000	—	×	0,25	0,66
406	26	1 : 3000	—	×	0,16	0,62
452	26	1 : 3000	—	×	0,16	0,62
335	39	1 : 3000	—	×	0,16	0,42
7. Extract. Belladonnæ fluid. D 98.						
428	79	1 : 500	×	—	1,00	1,27
435	23	1 : 2000	×	—	0,25	1,09
422	27	1 : 2000	—	×	0,25	0,93
426	27	1 : 2000	—	×	0,25	0,93
437	68	1 : 1000	×	—	0,50	0,73
431	28	1 : 3000	—	×	0,16	0,57
433	31	1 : 4000	—	×	0,13	0,40
439	33	1 : 5000	—	×	0,10	0,33

Wenn wir nun die in Tabelle VI mitgeteilten Versuchsreihen etwas genauer betrachten, so können wir die Resultate für jede derselben in drei Gruppen einteilen: Die 1. Gruppe umfasst alle Versuche, bei welchen der Muscarin-Stillstand konstant vollständig aufgehoben wurde. In die 2. Gruppe haben wir diejenigen Versuche einzureihen, welche zu einem unregelmässigen Resultat führten: In einem Fall wurde eine vollständige Aufhebung des Muscarin-Stillstandes beobachtet, in einem zweiten Versuch aber wurde mit der gleichen oder selbst mit einer grösseren Dose diese Wirkung nicht erzielt. In der 3. Gruppe endlich sind alle diejenigen Versuche vereinigt, bei welchen die injicierte Dose von Belladonna-Fluid-Extrakt zur Herbeiführung einer vollständigen Aufhebung des Muscarin-Stillstandes ungenügend war. Wir haben diese Einteilung der Versuchsresultate in Tabelle VI bereits durchgeführt.

Uns interessiert eigentlich nur die 1. Gruppe; sie lässt diejenige Giftdosis erkennen, von welcher an aufwärts die vollständige Aufhebung des Muscarin-Stillstandes konstant beobachtet wurde.

Die folgende Tabelle giebt eine Übersicht über die für die einzelnen Belladonna-Fluid-Extrakte gefundenen Minimal- resp. Maximalwerte der konstant und unregelmässig eingetretenen sowie der fehlenden Belladonna-Wirkung.

Präparat	Aufhebung d. Muscarin-Stillst.		
	Konstant Minimum mgr.	Unregelm. Minimum mgr.	Fehlend Maximum mgr.
Extract. Belladonnae fluid. A 97 .	1,04	0,34	0,31
Extract. Belladonnae fluid. A 98 .	0,69	0,62	?
Extract. Belladonnae fluid. B 97 .	1,32	0,67	0,64
Extract. Belladonnae fluid. C 97 .	0,75	0,46	0,43
Extract. Belladonnae fluid. C 98 .	0,47	0,42	0,38
Extract. Belladonnae fluid. D 96 .	1,09	0,78	0,77
Extract. Belladonnae fluid. D 98 .	1,09	0,73	0,57

Wie aus diesen Zahlen hervorgeht, finden wir auch hier wiederum deutliche Unterschiede in der Stärke der verschiedenen Präparate. So beträgt der untere Grenzwert der konstanten Wirkung für Präparat C 98 0,47 mgr., für Präparat B 97 1,32 mgr., also eine Differenz von nahezu 300 %.

Berücksichtigt man, dass der Atropin-Gehalt der getrockneten Belladonna-Wurzel durchschnittlich auf ca. 0,4 % sich beläuft, so müssen die hier eben mitgeteilten Resultate überraschen. Nach den Bestimmungen von *Harnack*[1]) beträgt die minimale Dosis Atropin, welche zur Aufhebung des Muscarin-Stillstandes notwendig ist, 0,01—0,02 mgr., sodass wir uns nach diesen Zahlen die überraschend grosse Wirksamkeit der Belladonna-Fluid-Extrakte nicht zu erklären vermochten. Wir hielten es deshalb für angezeigt, eine Versuchsreihe mit Atropin anzustellen, um unzweideutige Vergleichswerte zu erhalten. Als Atropinpräparat benützten wir das Atropin. sulfuric. Merck Ph. G. III und bekamen damit die in Tabelle VII, pag. 62 zusammengestellten Resultate.

Nach dieser Versuchsreihe ist die untere Grenze der konstant eingetretenen Belladonna-Wirkung auf 0,0016 bis 0,0046 mgr. Atropin anzusetzen. Wenn wir diese Zahlen als Norm annehmen, so stimmt damit sehr wohl unsere Beobachtung überein, dass das am stärksten wirksame Extract. Belladonnæ fluid. C 98 (bei ca. 0,4 % Atropin-Gehalt der Droge) in einer Dose von blos 0,47 mgr. noch konstant den Muscarin-Stillstand aufheben konnte. Es geht hieraus aber auch hervor, wie wirksam und konzentriert gerade das erwähnte Präparat ist.

Was nun die praktische Verwendbarkeit unserer Belladonna-Versuche anbetrifft, so möchten wir ihren Wert nicht überschätzen; im Gegenteil, wir glauben, dass bei einer Droge, die, wie die Belladonna-Blätter, nur ein einziges wohl charakterisiertes und leicht isolierbares Alkaloid ent-

[1]) Loco cit. pag. 50.

hält, die chemische Bestimmung des Alkaloidgehaltes leichter und zum mindesten ebenso sicher die zwischen den verschiedenen Präparaten bestehenden Differenzen an den Tag bringen würde.

Tabelle VII.

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung	Dose in cm³	Aufhebung des Muscarin-Stillstandes innert 30 Minuten		Absolute Dose in mgr.	Absolute Dose pr. 100 gr. Gewicht in mgr.
				Total	partiell-fehlend		
Atropin. sulfuricum Merck Ph. G. III.							
214	27	1 : 10,000	0,5	×	—	0,05	0,19
215	32	1 : 100,000	0,5	×	—	0,005	0,016
240	67	1 : 100,000	0,5	×	—	0,005	0,0073
233	54	1 : 1,000,000	2,5	×	—	0,0025	0,0046
258	64	1 : 1,000,000	1,0	—	×	0,001	0,0016
216	38	1 : 1,000,000	0,5	×	—	0,0005	0,0013
232	54	1 : 1,000,000	0,5	—	×	0,0005	0,00092
218	25	1 : 10,000,000	1,0	×	—	0,0001	0,00040
230	26	1 : 10,000,000	1,0	—	×	0,0001	0,00038
217	34	1 : 10,000,000	1,0	—	×	0,0001	0,00029
229	27	1 : 100,000,000	0,5	—	×	0,00005	0,00018
231	59	1 : 10,000,000	1,0	—	×	0,0001	0,00017

IV. Extractum Colchici fluidum.

Die Wirkungen des aktiven Prinzipes der Semina Colchici sind von verschiedenen Forschern experimentell festgestellt worden, so u. a. von *Schroff*[1]) und von *Jacobj*[2]). Letzterer fasst die Resultate seiner Versuche in folgenden Sätzen zusammen: «Colchicum bewirkt bei Warmblütern eine Erregung der in der Darmwand gelegenen, die Peristaltik innervierenden nervösen Apparate, welche die Erscheinungen einer mehr oder weniger heftigen Gastroenteritis erzeugt. Sodann stellen sich Sensibilitätsstörungen und Veränderungen in der Muskelfunktion ein, und infolge einer aufsteigenden. die in Rückenmark und Medulla gelegenen motorischen Zentren ergreifenden Lähmung tritt durch Vernichtung der Funktion des Atemzentrums der Tod ein.» Die Dosis lethalis für die verschiedenen Versuchstiere wird von den einzelnen Autoren verschieden hoch angegeben, doch geht aus den diesbezüglichen Daten von *Jacobj*[2]) hervor, dass besonders die Katzen für Colchicin sehr empfindlich sind, indem bei ihnen die tötliche Gabe auf 0,5—1,0 mgr. Colchicin pr. Kilo Körpergewicht bestimmt wurde. Gestützt auf diese Angaben von *Jacobj* verwendeten auch wir zur pharmakodynamischen Prüfung der Colchicum-Fluid-Extrakte die Katze.

Die Anordnung der Experimente war kurz folgende: In leichter Chloroform-Aether-Narkose wurde eine abgewogene, mit etwas Aq. dest. verdünnte Quantität des fraglichen Colchicum-Präparates in eine Oberschenkelvene injiciert, die Hautwunde vernäht und die Tiere darauf in einen geräumigen Käfig gebracht. Hier erwachten die Katzen gewöhnlich bald aus der Narkose und zeigten zunächst keine prägnanten Intoxikationssymptome. Sie liefen lebhaft hin und her, reagierten mehr oder weniger intensiv, wenn man sie neckte oder lockte und tranken begierig von der

[1]) *Schroff*: Oesterreichische Zeitschrift für prakt. Heilkunde. 2. Jahrg. 1856.
[2]) *Jacobj*: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 27.

ihnen vorgesetzten Milch. Nach Verlauf einiger Stunden machten sich indessen deutliche Symptome eines krankhaften Zustandes geltend. Die Tiere verhielten sich ruhiger; einige verrieten durch anhaltendes, klägliches Miauen, andere durch Anpressen der Hinterbeine an den Leib kolikartige Schmerzen im Abdomen. Es stellten sich in vielen Fällen Erbrechen, in fast allen Diarrhöen ein. Die Reaktion auf sensible Reize aller Art wurde schwächer und schwächer, die Tiere legten sich nieder und waren selbst durch kräftiges Kneifen nicht mehr zum Aufstehen zu bewegen. Passiv aufgerichtet fielen sie sofort wieder zur Seite um. Endlich wurde die Atmung immer mehr verlangsamt und in einer Art von Coma trat meist innerhalb der ersten auf die Injection folgenden 48 Stunden der Exitus lethalis ein.

Wenn die injicierte Dose zu niedrig gewählt wurde, so beobachteten wir entweder gar kein Zeichen einer Intoxikation oder die Tiere waren einige Tage lang etwas matt, verschmähten ihre Milch und hatten wohl auch eine Zeit lang diarrhoische Stühle.

Bei den meisten Versuchstieren überzeugten wir uns sodann durch die Sektion von der Wirkung des Colchicum-Giftes. In sämtlichen Fällen, auch bei Katzen, welche intra vitam nicht die geringste Reaktion auf das Gift aufgewiesen hatten, fanden wir die Zeichen einer hämorrhagischen Gastroenteritis. Sie war allerdings nicht bei allen Tieren in gleich hohem Grade vorhanden und schien in ihrer Intensität auch nicht den Colchicum-Dosen parallel zu sein, dergestalt, dass die grössten Dosen auch die meisten Veränderungen im Magen-Darmtraktus bedingt hätten. Je nach der individuellen Empfänglichkeit der Tiere fanden wir bald nur vereinzelte, punktförmige Blutungen teils im Magen, teils im Dünn-, teils im Dickdarm, bald dagegen flächenartig ausgebreitete Ecchymosen im Magen und ausgedehnte Petechien im ganzen Darmkanal.

Oft sogar bestand offenbar eine förmliche hämorrhagische Diathese, indem sich ausser den Blutungen im Ver-

dauungssystem auch ähnliche Hämorrhagien im Endocard, auf der Pleura pulmonalis, in der Blase und im Uterus zeigten. Gerade die Schleimhäute der Genitalorgane schienen besonders zu solchen Blutungen disponiert zu sein, wie denn auch sämtliche Katzen, welche sich bei der Sektion als gravid erwiesen, selbst der niedrigsten der angewandten Dosen erlagen. Diese graviden Tiere zeigten sub finem vitæ hie und da Symptome von Uteruskolik und Abort in Form von Blutabgang aus den Genitalien, und bei der Obduktion stellte es sich heraus, dass jeder Sack des trächtigen Uterus einer strotzend gefüllten Blutcyste glich, aus deren Inhalt sich der Foetus nur schwer differenzieren liess. Solche Versuche mussten wir natürlich bei der Fesstellung der untern Grenzen der Wirksamkeit ausser Berechnung lassen.

Von weiteren, ziemlich konstanten Sektionsbefunden ist uns aufgefallen die starke Kontraktion des gesamten Dünndarmes, ferner die starke Injection der Nierengefässe, die entzündliche Schwellung der Nieren.

Wir möchten nun zunächst wieder einige Versuchsprotokolle mitteilen:

Versuch I. **Extract. Colchici fluid. A 97.**

Katze = 3150 gr., fett, kräftig.
24. XII. 98.

11.40 a/m	Intravenöse Injection von *2,0 gr. Extr. Colch. fluid.* in eine Oberschenkelvene.
2.00 p/m	Tier hat gebrochen. Schreit viel. Liegt sonst meist ruhig im Käfig; steht hie und da auf, presst dabei wie beim Stuhlgang: Tenesmus.
5.00 p/m	Diarrhoische Stühle. Tier jammert, sobald man sich dem Käfig nähert.
6.00 p/m	Schwere Vergiftung. Tier steht nicht mehr auf bei Berührung, lässt sich auf die Seite legen.
10.00 p/m	Tod.

Sektionsbefund: Tier sehr fettreich, alle Gewebe trocken.

Herz sehr stark kontrahiert, fast völlig blutleere Ventrikel. Lungen stark retrahiert, überall lufthaltig. Im Magen wenig gelblich-

schleimige Massen, einzelne Hämorrhagien. Dünndarm stark kontrahiert, überall, besonders in den untern Abschnitten, streifig gerötete Schleimhaut mit zahlreichen Ecchymosen. Darminhalt spärlich, rötlich. Dickdarm mit massenhaften Blutungen auf der Schleimhaut; wenig blutig-schleimiger Inhalt. Nieren gross, oberflächliche Venen stark injciert. Blase enthält wenige Tropfen gelblicher Flüssigkeit.

Versuch VIII. **Extract. Colchici fluid. C 97.**

Katze = 2400 gr., mittelstark.

23. I. 99.	
9.45 a/m	*0,2 gr. Colchicum-Fluid-Extr.* intravenös.
7.00 p/m	Tier sitzt den ganzen Tag ruhig im Käfig, pfaucht beim Necken.
24. I. 99.	
8.30 a/m	Stat. id., keine Diarrhoe, kein Brechen.
⋮	
30. I. 99.	Tier sitzt stets still da, knurrt und pfaucht beim Necken, trinkt Milch und Suppe. Stuhl fest.
	Versuch unterbrochen. Tier wird durch Chloroform getötet.

Sektionsbefund: Herz und Lungen normal. Darm nicht stark kontrahiert. Magen und Dünndarm leer, im Ileum ganz vereinzelte, rostfarbene Hämorrhagien, spärliche Blutungen auch im Coecum. Im Dickdarm keine Blutungen, er enthält harte Faeces. Nieren klein. Harnblase enthält klaren Urin, Eiweissreaktion negativ.

Versuch XV. **Extract. Colchici fluid. D 97.**

Katze = 2920 gr.

6. II. 99.	
10.10 a/m	*0,1 gr Extr. Colchici fluid.* injiciert.
7. II. 99.	
8.00 a/m	Tier munter, fester Stuhl.
6.00 p/m	id.
8. II. 99.	
10.00 a/m	id.
2.30 p/m	Tier jammert, scheint Kolik zu haben. Am Anus Blutspuren. Tier liegt meistens auf der Seite, trinkt begierig Milch.
9. II. 99.	
8.00 a/m	Tier † aufgefunden.

Sektionsbefund: Mageres Tier.

Herz und Lungen zeigen nichts Abnormes. Darminhalt gelblich, flüssig. Im Magen keine Blutungen, auch nicht im Dünndarm Im Dickdarm ganz wenige punktförmige Hämorrhagien. Darminhalt fest. Nieren nicht vergrössert. Blase leer, ohne Blutungen. Tier **gravid**: Uterus = 2 × 3 verschieden grosse Säcke, der grösste ca. faustgross. Säcke enthalten seröse bis rein blutige Flüssigkeit, letztere besonders im grössten Sack, der einen ca. 6 cm langen Foetus enthält. Kleinere Foeten in den übrigen Säcken. Schleimhaut des Uterus diffus hämorrhagisch.

Die Tabelle VIII, pag. 67—70, enthält sämtliche wichtigeren Daten und Befunde der Colchicum-Versuche.

Tabelle VIII.

Versuchs-Nummer	Katze. Gew. gr.	Dose in gr.	Keine Reaktion	Reaktion	Tod nach	Erholung nach	Sektionsbefund
1. Extract. Colchici fluid. A 97.							
1	3150	2,0	—	×	ca. 10 St.	—	*Hämorrhag.* i. *Magen, Dünn-* und *Dickdarm. Nephritis.*
2	3800	1,0	—	×	ca. 15 St.	—	*Hämorrhag.* i. *Magen, Ileum, Dickdarm,* in d. *Blase. Nephritis. Pneumonie.*
3	4070	0,5	—	×	ca. 15 St.	—	*Hämorrhag.* i. *Magen, Duoden., Dickdarm, Nephritis; Pneumonie.*
12	3430	0,4	—	×	ca. 17 St.	—	*Hämorrhag.* i. *Endocard,* auf d. *Pleura pulm.,* im *Magen, Dünn-* und *Dickdarm. Nephritis.*
5	3270	0,2	×	—	—	×	—

Versuchs-Nummer	Katze. Gew. gr.	Dose in gr.	Keine Reaktion	Reaktion	Tod nach	Erholung nach	Sektionsbefund
2. Extract. Colchici fluid. B 96.							
4	2970	1,0	—	×	7 St.	—	*Hämorrhag.* i. *Magen, Duoden.* und *Cœcum,* im *graviden Uterus. Nephritis.*
13	4370	0,75	—	×	24 St.	—	*Hämorrhag.* im *Endocard,* auf d. *Pleura pulm.,* i. *Magen, Dünn-* und *Dickdarm. Nephritis.*
23	3300	0,5	—	×	ca. 20 St.	—	*Hämorrhag.* auf der *Pleura pulm.,* im *Magen — Darmkanal,* im *Uterus. Nephritis.*
6	3430	0,5	—	×	—	24 St.	—
29	2250	0,25	×	—	—	×	—
3. Extract. Colchici fluid. C 97.							
7	3830	0,5	—	×	ca. 15 St.	—	*Hämorrh.* i. *Magen, Dünn-* und *Dickdarm. Nephritis.*
14	3020	0,35	—	×	77 St.	—	*Hämorrhag.* im *Endocard, Dünn-* und *Dickdarm. Pneumonie.*
8	2400	0,2	×	—	—	×	*Nach 7 Tagen*: *Hämorrh.* im *Ileum* und *Coecum. Keine Nephritis.*
31	3050	0,1	×	—	—	×	—
4. Extract. Colchici fluid. D 97.							
9	2900	0,5	—	×	ca. 15 St.	—	*Hämorrhag.* im *Endocard, Magen, Dünndarm, Dickdarm,* i. d. *Blase,* im *Uterus.*
15	2920	0,1	—	×	ca. 60 St.	—	*Hämorrh.* im *Dickdarm,* im *graviden Uterus.*
22	3940	0,1	—	×	—	ca. 48 St.	—
25	3620	0,1	×	—	—	×	Sektion ergiebt *nichts Besonderes.*

Versuchs-Nummer	Katze. Gew. gr.	Dose in gr.	Keine Reaktion	Reaktion	Tod nach	Erholung nach	Sektionsbefund
5. Extract. Colchici fluid. A 98.							
10	3020	0,5	—	×	31 St.	—	*Hämorrh.* im *Endocard, Magen, Dünn-* und *Dickdarm,* in der *Blase. Nephritis.*
16	2500	0,2	—	×	ca. 40 St.	—	*Hämorrhag.* auf der *Pleura pulm.,* im *Magen, Dünn-* u. *Dickdarm. Nephritis.*
27	3550	0,1	—	×	ca. 40 St.	—	*Hämorrhag.* des *graviden Uterus.*
19	2950	0,1	×	—	—	×	*Hämorrhag.* im *Dünndarm. Nephritis.*
30	2940	0,1	×	—	—	×	—
6. Extract. Colchici fluid. C 98.							
17	2390	0,5	—	×	26 St.	—	*Hämorrhag.* im *Endocard, Epicard,* auf d. *Pleura pulm.,* im *Magen, Ileum, Dickdarm,* in der *Harnblase. Nephritis.*
20	2990	0,35	—	×	ca. 40 St.	—	*Hämorrh.* im *Epicard, Endocard,* auf der *Pleura pulm.,* im *Dünn-* und *Dickdarm. Nephritis.*
18	2590	0,2	—	×	—	ca. 48 St.	Nach 5 Tagen: *Hämorrh.* d. *Ileum.*
28	3830	0,1	—	×	ca. $3^1/_2$ Tg.	—	*Hämorrh.* im *Ileum, Nephritis.*
32	2900	0,1	×	—	—	×	—

Versuchs-Nummer	Katze. Gew. gr.	Dose in gr.	Keine Reaktion	Reaktion	Tod nach	Erholung nach	Sektionsbefund
7. Extract. Colchici fluid. D 98.							
11	3270	1,0	—	×	ca. 12 St.	—	*Hämorrh.* im *Magen, Duoden., Dickdarm. Nephritis.*
21	3000	0,1	—	×	ca. $3^1/_2$ Tg.	—	*Hämorrh.* i. *Epicard, Endocard,* auf der *Pleura pulm.,* in der Gegend d. *Ileocæcalklappe,* in der *Blase; Urin-Retention. Hämaturie. Nephritis.*
24	3500	0,1	×	—	—	×	—

Die Zahl unserer Versuche musste wegen der mit der Beschaffung des Versuchs-Materials verbundenen Schwierigkeiten eine beschränkte bleiben, und wir möchten aus diesen relativ spärlichen Experimenten keine allzu bestimmten Schlussfolgerungen in Bezug auf die Grenzen der Wirksamkeit der verschiedenen Colchicum-Präparate ableiten. Wenn wir aber die Grenzwerte vergleichen, die wir bei unsern Versuchsreihen erhalten haben, so können wir uns doch des Eindruckes nicht erwehren, dass die Präparate des Jahrganges 1898 entschieden wirksamer waren als diejenigen von 97 und 96: Während wir für Präparat A und C 97 und B 96 bei Dosen von 0,2—0,25 gr. Erholung beobachteten, sahen wir bei Präparat A, C und D 98 diese Erholung mit Dosen von nur 0,1 gr. nicht in jedem Fall eintreten.

V. Extractum Aconiti fluidum.

Die ersten einlässlichen pharmakodynamischen Untersuchungen über die wirksamen Prinzipien des Aconitum Napellus stammen von *Schroff*[1]), der als Hauptsymptome der Aconit-Intoxikation eine bedeutende Erweiterung der Pupille, vermehrte Harnsekretion und hochgradige Depression der Herz- und Gefässthätigkeit beschrieb. Spätere Forscher, so *Achscharumow*[2]), *Böhm und Wartmann*[3]), *Böhm und Ewers*[4]), *Prévost*[5]) u. a. bestätigten und erweiterten seine Resultate; sie wiesen nach, dass das Aconitin bei Kaltblütern neben der Alteration des Cirkulationssystems auch Störungen der Motilität bedingt. Diese beruhen auf einer Paralyse sämtlicher cerebro-spinaler motorischer Nerven. welche die Lähmung der motorischen Zentren der Herzsubstanz begleitet und vereint mit ihr den Tod zur Folge hat.

Gestützt auf dieses Vergiftungsbild suchten wir die untere Grenze der Wirksamkeit der Aconit-Fluid-Extrakte zu bestimmen. Als Versuchsobjekte bei der Feststellung der Dosis lethalis dienten uns männliche Frösche der Gattung Rana temporaria. Wir bestimmten wiederum zunächst ihr Körpergewicht und injicierten dann eine gewisse Dose des mit Aq. dest. verdünnten Aconit-Präparates in den Bauchlymphsack. Damit kein Verlust an injicierter Substanz eintrete, führten wir die Spritzen-Kanüle durch einen kleinen Hautschnitt in der Interscapulargegend zwischen Thorax und Scapula bis in den Bauchlymphsack ein. Die Tiere wurden darauf ungefesselt in feuchten Kammern untergebracht und hier weiter beobachtet.

---

[1]) Loco cit. pag. 6.

[2]) *Achscharumow*: Archiv für Anatomie und Physiologie 1866.

[3]) *Böhm und Wartmann*: Verhandlungen der phys.-med. Gesellschaft in Würzburg. Neue Folge. Bd. III. 1872.

[4]) *Böhm und Ewers*: Archiv für experimentelle Pathol. u. Pharmakol. Bd. I.

[5]) *Prévost*: Revue médicale de la Suisse romande 1893.

Wir fanden dabei so ziemlich dieselben Intoxikationssymptome, welche schon *Prévost*[1]) bei seinen Versuchen mit Extract. Aconiti fluid. beobachtete. Als erstes Zeichen der Vergiftung fallen oft ausgebreitete fibrilläre Muskelzuckungen auf; sehr bald machen sich aber Erscheinungen der Muskellähmung geltend. Zuerst verschwinden die sichtbaren Atembewegungen; die Frösche sitzen mit geöffnetem Mund da und führen nur noch zeitweise ataktische, uncoordinierte Bewegungen aus; allmälig verlieren sie die Fähigkeit, sich aufrecht zu erhalten, sie liegen auf dem Bauch und vermögen sich selbst bei den stärksten Reizen nicht mehr von der Stelle zu bewegen. In Rückenlage gebracht, können sie sich nicht mehr aufrichten. Die schlaffe Lähmung nimmt mehr und mehr zu. Bei sensibler Reizung zeigen sich keine Flucht- oder Abwehrbewegungen mehr. Während dieses Stadiums der Aconit-Wirkung reagieren aber die Muskeln auf faradische Reizung des Rückenmarkes sowohl wie auch der peripheren Nervenstämme prompt. Die Herzaktion ist, soweit sie sich ohne Eröffnung des Thorax durch die Bauchdecken hindurch verfolgen lässt, stark verlangsamt und hie und da unregelmässig. In einem weiteren Stadium nimmt auch die faradische Erregbarkeit des Rückenmarkes und der peripheren Nervenstämme successive ab, während diejenige der Muskeln fortbesteht. Endlich erlischt selbst diese und die Tiere gehen zu Grunde.

Wird die lethale Dose nicht erreicht, so tritt entweder gar keine Reaktion ein oder die Tiere erholen sich aus ihrer Lähmung wieder. Meist ist diese Erholung von reichlicher Urinausscheidung begleitet.

Wir lassen nun zunächst die Resultate derjenigen Versuche folgen, welche mit Aconit-Fluid-Extrakten des Jahres 1897 resp. 95 angestellt wurden; ihre Ausführung fiel in die Zeit vom 12.—25. Januar 99. Einige ausführliche Versuchsprotokolle mögen vorerst die Art und Weise unserer Versuchsanordnung und Beobachtung illustrieren.

[1]) Loco cit. pag. 71.

Versuch 134. **Extract. Aconiti fluid. A 97.**

Rana temp. = 60 gr.		Verdünnung *1,0 : 20,0* Aq. dest.
12. I. 99.	6.25 p/m	*0,5 cc.* Aconit-Lösung = *25 mgr Extract. Aconit. fluid.* in den Bauchlymphsack injiciert.
	6.50	Tier paretisch, hie und da schwache, spontane Bewegungen; Reaktion auf sensible Reizung minimal, Reflexe = 0. Rückenmark und Muskeln faradisch gut erregbar.
13. I. 99.	11.00 a/m	Tier bleibt auf dem Rücken liegen, reagiert aber gut auf sensible Reize. Spontane Bewegungsversuche.
14. I. 99.	10.00 a/m	Immer noch leichte Parese, uncoordinierte Bewegungen.
	4.00 p/m	Erholung.
		Versuch unterbrochen.

Versuch 143. **Extract. Aconiti fluid. A 97.**

Rana temp. = 41 gr.		Verdünnung *1,0 : 10,0* Aq. dest.
16. I. 99.	5.00 p/m	*0,5 cc.* Aconit-Lösung = *50 mgr Extr. Aconit. fluid.*
	7.00	Tier liegt auf dem Rücken, keine spontanen Bewegungen, keine Reaktion auf sensible Reize, Rückenmark und Muskeln nur schwach erregbar.
17. I. 99.	10.00 a/m	Tier steif, tot.

Versuch 147. **Extract. Aconiti fluid. B 97.**

Rana temp. = 55 gr.		Verdünnung = *1,0 : 10,0* Aq. dest.
16. I. 99.	6.00 p/m	*1,0 cc.* Aconit-Lösung = *100 mgr Extr. Aconit. fluid.*
	7.00	Spontane Sprungbewegungen.
17. I. 99.	10.00 a/m	id.
	6.00 p/m	id.
		Versuch unterbrochen.

Versuch 151. **Extract. Aconiti fluid. B 97.**

Rana temp. = 42 gr.		Verdünnung = *1,0 : 10,0* Aq. dest.
17. I. 99.	5.25 p/m	*2,0 cc.* Aconit-Lösung = *200 mgr Extr. Aconiti fluid.*

	7.00	Tier lässt sich auf den Rücken legen, reagiert schwach auf sensible Reize. Rückenmark und Muskeln gut erregbar.
18. I. 99.	10.00 a/m	Rückenmark und Muskeln reagieren bei Faradisation nur noch schwach.
	5.00 p/m	id.
19. I. 99.	11.00 a/m	Tier steif, tot.

Die übrigen Versuchsresultate sind in Tabelle IX, pag. 74—76, enthalten.

Tabelle IX.

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht gr.	Verdünnung	Dose in cc.	Keine Reaktion	Reaktion	Tod nach ca. — St.	Erholung nach ca. — St.	Absolute Dose in mgr.
1. Extract. Aconiti fluid. A 97. 1. Serie 12. I.—17. I.								
143	41	1,0 : 10,0	0,5	—	×	12	—	50
131	69	0,5 : 10	1,0	—	×	12	—	id.
153	49	0,4 : 10	1,0	—	×	—	48	40
137	42	0,3 : 10	1,0	—	×	—	50	30
154	43	0,3 : 10	1,0	—	×	18	—	id.
135	48	0,5 : 10	0,5	—	×	—	36	25
134	60	0,5 : 10	0,5	—	×	—	40	id.

Grenzwert = 50 mgr.

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht gr.	Verdünnung	Dose in cc.	Keine Reaktion	Reaktion	Tod nach ca. — St.	Erholung nach ca. — St.	Absolute Dose in mgr.
2. Extract. Aconiti fluid. D 95. 1. Serie 19. I.—25. I.								
146	47	1,0 : 10	3,0	—	×	12	—	300
175	48	0,5 : 10	3,0	—	×	60	—	150
174	45	0,5 : 10	2,0	—	×	60	—	100
184	53	0,5 : 10	2,0	—	×	24	—	id.
183	36	0,5 : 10	1,5	—	×	48	—	75
182	47	0,5 : 10	1,5	—	×	48	—	id.
173	47	0,5 : 10	1,5	—	×	—	80	id.
169	46	0,5 : 10	1,0	—	×	60	—	50
172	49	0,5 : 10	1,0	—	×	—	60	id.
165	49	1,0 : 10	0,5	—	×	—	60	id.
171	53	0,1 : 10	3,0	—	×	—	48	30
168	42	0,5 : 10	0,5	×	—	—	×	25
170	41	0,1 : 10	1,0	×	—	—	×	10
Grenzwert = 75 mgr.								
3. Extract. Aconiti fluid. B 97. 1. Serie 13. I.—17. I.								
142	39	1,0 : 10	2,0	—	×	18	—	200
151	42	1,0 : 10	2,0	—	×	36	—	id.
150	65	1,0 : 10	2,0	—	×	12	—	id.
152	47	1,0 : 10	1,5	—	×	36	—	150
149	49	1,0 : 10	1,5	—	×	—	12	150
148	44	1,0 : 10	1,0	×	—	—	×	100
147	55	1,0 : 10	1,0	×	—	—	×	id.
136	53	1,0 : 10	0,5	×	—	—	×	50
Grenzwert = 200 mgr.								

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht gr.	Verdünnung	Dose in cc.	Keine Reaktion	Reaktion	Tod nach ca. — St.	Erholung nach ca. — St.	Absolute Dose in mgr
4. Extract. Aconiti fluid. C 97. 1. Serie 16. I.—23. I.								
145	56	1,0 : 10	3,0	—	×	12	—	300
144	33	1,0 : 10	1,0	—	×	12	—	100
164	76	0,5 : 10	2,0	—	×	100	—	id.
180	41	1,0 : 10	0,5	—	×	24	—	50
163	57	0,5 : 10	1,0	—	×	40	—	id.
162	57	0,5 : 10	1,0	—	×	40	—	id.
181	46	0,1 : 10	4,0	—	×	60	—	40
179	55	0,1 : 10	3,0	—	×	—	24	30
161	46	0,5 : 10	0,5	—	×	—	40	25
178	44	0,1 : 10	1,0	×	—	—	×	10
Grenzwert = 40 mgr.								

Was nun die untere Grenze der Wirksamkeit der 1898er Präparate anbelangt, so war deren Feststellung insofern mit Schwierigkeiten verbunden, als wir bei den diesbezüglichen Versuchen, welche in der Zeit vom 9. bis 25. Februar 99 angestellt wurden, eine zunehmende Empfindlichkeit der Tiere wahrnehmen konnten, sodass während einer gewissen Zeit die Dosis lethalis bei mehrmaliger Wiederholung der Versuche in Perioden von wenigen Tagen immer kleiner gefunden wurde.

Diese in hohem Grade überraschende Erscheinung geht ganz besonders deutlich aus der Tabelle X, pag. 77 hervor, welche 2 mit Extract. Aconiti fluid. A 98 mit einem Zwischenraum von ca. 14 Tagen angestellte Versuchsreihen enthält.

Die Resultate der Aconit-Versuche mit den beiden andern 1898er Präparaten C und D giebt Tabelle XI, pag. 78 wieder.

Im Hinblick auf die für Präparat A 98 konstatierte Abnahme der Dosis lethalis schien es uns geboten, eine zweite Versuchsreihe mit den 97er resp. 95er Aconit-Fluid-Extrakten anzustellen. Wir fanden dabei die in Tabelle XII, pag. 79—81 zusammensgestellten Werte.

Tabelle X.

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht gr.	Verdünnung	Dose in cc.	Keine Reaktion	Reaktion	Tod nach ca. — St.	Erholung nach ca. — St.	Absolute Dose in mgr.
5. Extract. Aconiti fluid. A 98. 1. Serie 9. II.—11. II.								
348	54	0,5 : 10	1,5	—	×	24	—	75
346	35	0,5 : 10	1,0	—	×	24	—	50
347	38	0,2 : 10	1,5	—	×	24	—	30
345	50	0,5 : 10	0,5	×	—	—	48	25
319	53	0,2 : 10	1,0	—	×	—	24	20
344	35	0,2 : 10	0,5	—	×	—	48	10
318	38	0,2 : 10	0,5	—	×	—	20	id.
320	40	0,2 : 10	0,5	—	×	24	—	id.
343	41	0,2 : 10	0,5	×	—	—	×	id.
Grenzwert = 30 mgr.								
6. Extract. Aconiti fluid. A 98. 2. Serie 24. II.—25. II.								
457	37	0,2 : 10	1,0	—	×	20	—	20
455	37	0,2 : 10	0,5	—	×	24	—	10
456	46	0,2 : 10	0,5	—	×	20	—	id.
458	41	0,1 : 10	0,5	—	×	24	—	5
467	31	0,5 : 100	1,0	—	×	—	48	id.
468	36	0,5 : 100	0,5	×	—	—	×	2,5
Grenzwert = 10 mgr.								

Tabelle XI.

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht gr.	Verdünnung	Dose in cc.	Keine Reaktion	Reaktion	Tod nach ca. — St.	Erholung nach ca. — St.	Absolute Dose in mgr.
7. Extract. Aconiti fluid. C 98. 9. II.—16. II.								
327	38	0,2 : 10	2,0	—	×	18	—	40
381	48	0,2 : 10	2,0	—	×	40	—	id.
380	41	0,2 : 10	1,5	—	×	16	—	30
387	32	0,2 : 10	1,0	—	×	24	—	20
379	35	0,2 : 10	1,0	—	×	40	—	id.
326	37	0,2 : 10	1,0	×	—	—	×	id.
388	36	0,2 : 10	0,5	—	×	40	—	10
386	28	0,2 : 10	0,5	×	—	—	×	id.
378	32	0,2 : 10	0,5	—	×	—	24	id.
325	38	0,2 : 10	0,5	×	—	—	×	id.
Grenzwert = 20 mgr.								
8. Extract. Aconiti fluid. D 98. 12. II.—13. II.								
362	37	0,5 : 10	2,0	—	×	20	—	100
361	38	0,5 : 10	1,5	—	×	20	—	75
360	33	0,5 : 10	1,0	—	×	20	—	50
365	45	0,2 : 10	1,5	—	×	24	—	30
359	37	0,5 : 10	0,5	—	×	20	—	25
364	30	0,2 : 10	1,0	—	×	24	—	20
363	33	0,2 : 10	0,5	×	—	—	×	10
366	41	0,2 : 10	0,5	×	—	—	×	id.
Grenzwert = 20 mgr.								

Tabelle XII.

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht gr.	Verdünnung	Dose in cc.	Keine Reaktion	Reaktion	Tod nach ca. — St.	Erholung nach ca. — St.	Absolute Dose in mgr.
9. Extract. Aconiti fluid. A 97. 2. Serie 25. II.—1. III.								
466	35	0,5 : 10	1,0	—	×	24	—	50
464	46	0,5 : 10	0,5	—	×	24	—	25
488	46	1,0 : 100	2,0	—	×	36	—	20
503	41	1,0 : 100	1,5	—	×	24	—	15
487	43	1,0 : 100	1,5	—	×	36	—	id.
486	34	1,0 : 100	1,0	—	×	36	—	10
501	40	1,0 : 100	1,0	—	×	24	—	id.
502	42	1,0 : 100	1,0	—	×	—	48	id.
485	56	1,0 : 100	1,0	×	—	—	×	id.
484	32	1,0 : 100	0,5	×	—	—	×	5
500	42	1,0 : 100	0,5	×	—	—	×	id.
465	44	0,1 : 10	0,5	×	—	—	×	id.
Grenzwert = 10 mgr.								
10. Extract. Aconiti. fluid. C 97. 2. Serie 9. III.—15. III.								
554	45	0,2 : 10	1,5	—	×	24	—	30
552	48	0,2 : 10	1,0	—	×	24	—	20
564	36	0,1 : 10	1,0	—	×	36	—	10
570	42	0,1 : 10	1,0	—	×	24	—	id.
551	51	0,2 : 10	0,5	—	×	24	—	id.
569	46	0,1 : 10	0,5	—	×	24	—	5
568	42	0,1 : 10	0,5	×	—	—	×	id.
563	38	0,1 : 10	0,5	×	—	—	×	id.
571	35	0,1 : 20	0,5	—	×	—	36	2,5
572	32	0,1 : 20	0,5	×	—	—	×	id.
Grenzwert = 10 mgr.								

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht gr.	Verdünnung	Dose in cc.	Keine Reaktion	Reaktion	Tod nach ca. — St.	Erholung nach ca. — St.	Absolute Dose in mgr.
11. Extract. Aconiti fluid. D 95. 2. Serie 9. III.—11. III.								
549	38	1,0 : 10	0,5	—	X	24	—	50
558	33	0,2 : 10	2,0	—	X	24	—	40
557	34	0,2 : 10	1,5	—	X	12	—	30
562	36	0,1 : 10	2,0	—	X	36	—	20
556	46	0,2 : 10	1,0	—	X	—	60	id.
561	38	0,1 : 10	1,5	—	X	—	36	15
555	33	0,2 : 10	0,5	—	X	36	—	10
560	40	0,1 : 10	1,0	X	—	—	X	id.
559	35	0,1 : 10	0,5	X	—	—	X	5
Grenzwert = 20 mgr.								
12. Extract. Aconiti fluid. B 97. 2. Serie 1. III.—9. III.								
533	50	2,0 : 10	2,0	—	X	36	—	400
543	46	2,0 : 10	1,5	—	X	24	—	300
540	40	2,0 : 10	1,5	—	X	—	100	id.
531	33	2,0 : 10	1,0	—	X	48	—	200
539	39	2,0 : 10	1,0	—	X	36	—	id.
519	36	2,0 : 10	1,0	—	X	—	60	id.
538	45	2,0 : 10	0,5	—	X	—	36	100
518	37	2,0 : 10	0,5	X	—	—	X	id.
508	43	0,5 : 10	2,0	X	—	—	X	id.
507	38	0,5 : 10	1,5	X	—	—	X	75
506	47	0,5 : 10	1,0	X	—	—	X	50
505	47	0,5 : 10	0,5	X	—	—	X	25
Grenzwert = 200 mgr.								

Wie diese Zahlen lehren, ergab also diese 2. Versuchsserie für Präparat A 97, C 97 und D 95 niedrigere Grenzwerte als die 1. Serie und zwar sind diese Grenzwerte für alle 3 Präparate ca. 4mal kleiner,

bei Präparat A 97 statt 50 mgr. blos 10 mgr.
„ „ C 97 „ 40 „ „ 10 „
„ „ D 95 „ 75 „ „ 20 „

Diese Erscheinung muss entweder auf eine Zunahme der Wirksamkeit der Präparate oder auf eine Abnahme der Widerstandsfähigkeit der Versuchstiere zurückgeführt werden.

Die erste Hypothese, Zunahme der Wirksamkeit der Präparate, erscheint uns hier wenig wahrscheinlich, obschon man in den Colchicin-Präparaten vielleicht ein Beispiel dafür erblicken könnte; denn wie *Jacobj*[1]) es bemerkt hat, sollen die Colchicin-Präparate an Wirksamkeit mit der Zeit zunehmen.

Vielmehr glauben wir, dass wir es hier mit einer Erscheinung zu thun haben, welche als die Folge einer Abnahme der Widerstandsfähigkeit der Versuchstiere muss aufgefasst werden. Wir haben zwar stets mit aller Sorgfalt darauf geachtet, nur frisch gefangene Tiere zu unsern Versuchen zu verwenden. Man darf aber nicht vergessen, dass die frei lebenden Frösche in den Wintermonaten keine Nahrung finden und somit in einen Inanitions- und Schwächezustand geraten, als dessen Folge eine Abnahme der Widerstandsfähigkeit auf Giftwirkungen eintritt. Bei unsern Versuchen mit Digitalis-Fluid-Extrakt haben wir allerdings die entgegengesetzte Erscheinung, wenn auch in geringerem Grade, angetroffen, das heisst, die Tiere waren am Ende des Winters auf die Digitalis-Präparate etwas weniger empfindlich geworden.

Den Grund dieses Unterschiedes glauben wir aber in der Natur und in der Lokalisation der Giftwirkung er-

[1]) Loco cit. pag. 63.

blicken zu dürfen. Bei der Digitalis beobachteten wir den Einfluss des Giftes auf das Herz, das bekanntlich bei der Inanition eines der letzten Organe ist, welches in seiner Ernährung gestört wird. Man ist wohl berechtigt, zusammen mit der allgemeinen Abnahme der vitalen Energie eine Abnahme der Intensität des Blut- und Lymphkreislaufes bei den Fröschen anzunehmen, wie dies schon von *Miescher* für den hungernden Lachs konstatiert worden ist. Die Resorption des in den Lymphsack injicierten Giftes wird demnach langsamer und unvollständiger erfolgen, sodass eine grössere Giftmenge zur Erzielung des gleichen Effektes notwendig ist.

Beim Aconit dagegen wirkt das Gift vorzugsweise auf das für Inanition viel empfindlichere zentrale Nervensystem, sodass man sich leicht vorstellen kann, dass beim hungernden Tier geringere Dosen bereits imstande sind, die gleiche Wirkung hervorzurufen, wie beim nichthungernden grössere Gaben.

Möglicherweise kommen auch hier Verschiedenheiten in der Resorbirbarkeit der beiden Präparate Digitalis und Aconit in Betracht, da, wie wir wissen, Digitoxin schwer und langsam resorbirt wird, Aconitin dagegen sehr rasch in den allgemeinen Kreislauf gelangt.

Wir haben allerdings unter unsern Aconit-Präparaten das Extract. Aconiti fluid. B, bei welchem keine Unterschiede zwischen den beiden Versuchsserien konstatiert werden konnten. Dieses Präparat muss aber von vornherein als auffallend schlecht bezeichnet werden, da seine Wirksamkeit ca. 20mal geringer war als bei Präparat A oder C 97. Man könnte möglicherweise in diesem Falle an eine Zersetzung des Präparates infolge mangelhafter Zubereitung oder infolge irgend eines schädlichen Zusatzes denken.

Unsere Vermutung, die experimentell ermittelte Abnahme der lethalen Dose unserer Aconit-Präparate möchte auf einer durch den Hungerzustand bedingten Abnahme der Widerstandsfähigkeit bei den Versuchstieren beruhen, erwies sich in der Folge als richtig durch eine weitere Serie

von Versuchen, welche wir im Herbst 1899 wieder an frischen, wohlgenährten Fröschen anzustellen Gelegenheit hatten.

Die Versuchsanordnung war ganz die gleiche wie früher, nur mussten wir uns wegen der Schwierigkeit der Beschaffung eines absolut congruenten experimentellen Materials mit einer kleineren Anzahl von Versuchen und mit etwas kleineren, aber nichtsdestoweniger gut genährten Tieren begnügen.

Die Resultate dieser Mitte Oktober 1899 vorgenommenen Versuche finden sich in Tabelle XIII, pag. 84.

Wenn diese Zahlen auch noch etwas dürftig und durch weitere ähnliche Untersuchungen zu vervollständigen sind, so zeigen sie doch unverkennbar, dass die Oktober-Frösche auf Aconit wieder weniger empfindlich waren als die Februar-Frösche. Für diese betrug der Grenzwert bei Präparat A 97 2. Serie 10 mgr., für jene stellt er sich auf 50—75 mgr., liegt also ungefähr so hoch oder sogar noch etwas höher als für die 1. Serie der mit Präparat A 97 angestellten Versuche, welche den Grenzwert von 50 mgr. lieferten. Dasselbe gilt wohl auch für das Präparat A. 98. Während sein Grenzwert im Februar 99 auf 10 mgr. gesunken war, beträgt er im Oktober 99 wieder 25—50 mgr.

Dass die 3. Versuchsreihe mit dem Präparat B 97 nicht ähnliche Verhältnisse ergab wie die beiden andern Präparate, ist kaum ein Beweis gegen unsere oben ausgesprochene Vermutung, denn dieses Präparat B 97 verhielt sich auch schon bei der 2. Serie anders als alle übrigen Präparate. Immerhin ist es bemerkenswert, dass sein Grenzwert im Oktober blos noch 100 mgr. beträgt statt, wie die Versuche im Januar und März lehrten, 200 mgr.

Tabelle XIII.

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht gr.	Verdünnung	Dose in cc.	Keine Reaktion	Reaktion	Tod nach ca. — St.	Erholung nach ca — St.	Absolute Dose in mgr.
13. Extract. Aconiti fluid. A 97. 3. Serie. 13. X.—14. X.								
623	36	0,5 : 10	1,5	—	X	72	—	75
622	30	0,5 : 10	1,0	—	X	120	—	50
618	30	0,5 : 10	1,0	—	X	—	96	id.
621	36	0,5 : 10	0,5	—	X	—	48	25
619	40	0,5 : 10	0,5	—	X	—	72	id.
Grenzwert = 50—75 mgr.								
14. Extract. Aconiti fluid. A 98. 3. Serie 7. X.—10. X.								
611	32	0,5 : 10	2,0	—	X	120	—	100
610	34	0,5: 10	1,0	—	X	120	—	50
614	45	0,5 : 10	0,5	—	X	—	48	25
Grenzwert = 25—50 mgr.								
15. Extract. Aconiti fluid. B 97. 3. Serie. 7. X.—14. X.								
613	50	1,0 : 10	2,0	—	X	48	—	200
612	34	1,0 : 10	1,0	—	X	48	—	100
620	36	1,0 : 10	1,0	—	X	24	—	id.
624	31	0,5 : 10	1,5	—	X	—	72	75
617	44	0,5 : 10	1,0	X	—	—	X	50
616	41	0,5 : 10	0,5	X	—	—	X	25
Grenzwert = 100 mgr.								

Zur bessern Übersicht über die gesamten Resultate unserer Aconit-Versuche möge nachstehende Zusammenstellung der Grenzwerte dienen:

Präparat	1897 resp. 95 mgr.	1898 mgr.
1. Extract. Aconiti fluid. A.		
1. Serie	50	30
2. Serie	10	10
3. Serie	50—75	25—50
2. Extract. Aconiti fluid. B.		
1. Serie	200	—
2. Serie	200	—
3. Serie	100	—
3. Extract. Aconiti fluid. C.		
1. Serie	40	20
2. Serie	10	—
4. Extract. Aconiti fluid. D.		
1. Serie	75	20
2. Serie	20	—

Aus diesen Zahlen ergiebt sich, dass auch die Aconit-Fluid-Extrakte bei sorgfältigster Berücksichtigung der durch die verschiedene Reaktion der Frösche bedingten Versuchsfehler erhebliche Differenzen ihrer Wirksamkeit darbieten. Diese Unterschiede sind am grössten zwischen den Präparaten gleichen Jahrganges, aber verschiedener Herkunft; so weisen die 97er Extrakte Differenzen um 400 % auf (Extract. Aconiti fluid. A 97 = 50 mgr., B 97 = 200 mgr.). Nicht so erheblich sind die Unterschiede zwischen den Präparaten gleicher Herkunft, aber verschiedenen Jahrganges. Doch dürften auch sie z. B. bei Extr. Aconiti fluid. D 95 und 98 ca. 400 % betragen und zusammen mit den Differenzen je nach der Provenienz bei der therapeutischen Verwendung der Aconit-Fluid-Extrakte Berücksichtigung verdienen.

Wir haben bei der Besprechung unserer Versuche wiederholt auf die nicht unbedeutenden individuellen Unterschiede in der Empfänglichkeit der Versuchstiere auf die verschiedenen Gifte hinweisen müssen. Es schien uns daher notwendig, durch Versuche mit Lösungen von Rein-Substanzen zu bestimmen, ob diese individuellen Differenzen eine konstante Erscheinung sind oder ob sie nur bei den Versuchen mit Fluid-Extrakten in dem von uns beobachteten Maasse auftreten. Wir haben also noch besondere Versuchsreihen mit Atropin-, Digitoxin- und Aconitin-Lösungen angestellt.

Unsere Resultate mit Atropin. sulfur. Merck Pharm. Germ. III haben wir bereits in dem betreffenden Abschnitt (Tabelle VII, pag. 62) mitgeteilt, sodass wir hier nur noch über die Resultate der mit Digitoxin. Merck cryst. und Aconitin. Merck purum cryst. ex Aconito Napello angestellten Versuchsreihen zu berichten hätten. Cf. Tabelle XIV und XV, pag. 87—88.

Tabelle XIV.

Digitoxin. Merck cryst.

a. Frosch-Versuche.

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht in gr.	Verdünnung Dose 0,5 cc.	Peristaltik nach	Stillstand nach	Kein Stillstand nach 24 St.	Absolute Dose in mgr.
524	29	0,05 : 100	25 Min.	40 Min.	—	0,25
509	37	id.	22 Min.	25 Min.	—	id.
513	58	id.	7 Min.	35 Min.	—	id.
526	34	0,025 : 100	15 Min.	85 Min.	—	0,125
514	35	id.	20 Min.	40 Min.	—	id.
525	46	id.	30 Min.	8 St.	—	id.
516	68	id.	70 Min.	—	×	id.
515	41	0,0125 : 100	20 Min.	—	×	0,0625
517	50	id.	50 Min.	—	×	id.
510	37	0,05 : 1000	—	—	×	0,025

Grenzwert = 0,125 mgr.

b. Blutdruck-Versuche.

Versuchs-Nummer	Verdünnung	Kaninchen-Gewicht in gr.	Tod nach Min.	Dosis lethalis in cc.	Dosis leth. pr. kg. Körpergew. in mgr.	Dosis leth. im Mittel
68	0,05 gr. Digitoxin : 100,0 Alkohol 20 %	2170	92	8,00 = (4,0 mgr.)	1,84	2,00
69		1720	90	7,50 = (3,75 mgr.)	2,18	
70		2020	100	8,00 = (4,0 mgr.)	1,98	

Tabelle XV.

Versuchs-Nummer	Frosch-Gewicht gr.	Verdünnung	Dose in cc.	Keine Reaktion	Reaktion	Tod nach — St.	Erholung nach — St.	Absolute Dose in mgr.
Aconitin. Merck purum cryst. ex Aconito Napello.								
511	34	0,05 : 100	1,0	—	×	4	—	0,5
521	39	0,05 : 100	0,5	—	×	17	—	0,25
522	37	0,025 : 100	0,5	—	×	16	—	0,125
527	50	0,0125 : 100	0,5	—	×	24	—	0,0625
535	45	0,005 : 100	1,0	—	×	24	—	0,050
528	38	0,00625 : 100	0,5	—	×	48	—	0,0312
529	31	0,005 : 100	0,5	—	×	60	—	0,025
534	44	0,005 : 100	0,5	—	×	36	—	id.
536	39	0,0025 : 100	0,5	—	×	24	—	0,0125
530	39	0,0025 : 100	0,5	—	×	—	24	id
537	46	0,00125 : 100	0,5	×	—	—	×	0,00625
542	39	0,0005 : 100	1,0	×	—	—	×	0,005

Grenzwert = 0,025 mgr.

Wie aus diesen Versuchsreihen hervorgeht, sind die individuellen Differenzen bei Weitem nicht so ausgesprochen, wie bei der Anwendung der Fluid-Extrakt-Präparate. Somit können wir sagen, dass die Schwankungen der Resultate nicht ausschliesslich von individuellen Differenzen zwischen den verschiedenen Versuchstieren herrühren, sondern wohl wenigstens zum Teil auf Verschiedenheiten in der Resorbirbarkeit der Präparate werden zurückgeführt werden müssen.

Wir haben bereits früher hervorgehoben, wie wir bei der Herstellung unserer Verdünnungen in gewissen Fällen nach einiger Zeit die Entstehung von Trübungen und flockigen Niederschlägen beobachten konnten. Diese Niederschläge entstehen möglicherweise ebenfalls nach der Injection der Giftlösung in den Organismus, wodurch die Differenzen zwischen den einzelnen Versuchen erklärlich wären.

Eine genauere Kenntnis der Versuchsbedingungen, eine noch sorgfältigere Auswahl des Versuchsmaterials würden uns wohl mit der Zeit ebenfalls gestatten, die hier in Betracht kommenden individuellen Differenzen noch erheblich zu verringern. Namentlich wird es sich darum handeln, für jedes Gift diejenige Tierart auszusuchen, welche am gleichmässigsten und konstantesten auf die Vergiftung reagiert. Für viele Gifte werden sich wohl Warmblüter besser eignen als Frösche. Uns kam es aber vor allem darauf an, uns auf diesem noch wenig bearbeiteten Gebiet zu orientieren und wir möchten auch die vorliegenden Experimente nicht anders denn als Vorversuche in dieser Richtung beurteilt wissen.

Diese Versuche haben uns aber die Überzeugung verschafft, dass der Tierversuch mit all' seinen Mängeln doch imstande ist, über die Wirksamkeit eines Präparates wertvolle Aufschlüsse zu geben, und dass vergleichende Bestimmungen, wenn sie mit der nötigen Sorgfalt angestellt werden, ihren entschiedenen, durch andere, namentlich chemische Untersuchungsmethoden nicht zu ersetzenden Wert haben.

Was nun die Gesamtresultate unserer Untersuchungen anbetrifft, so haben wir sie zur besseren Übersicht in der nachstehenden General-Tabelle der Grenzwerte nochmals zusammengestellt.

Präparat	Wirksame Dose in mgr.			
	1. Jahrgang		2. Jahrgang	
I. Extr. Digital. fluid.	Frosch	Kaninchen	Frosch	Kaninchen
A 97 und 98 . .	17	400	33	590
B 97	67	890	—	—
C 97 und 98 . .	25	630	25	780
D 97 und 98 . .	33	770	25	740
Digitoxin. Merck cryst.			0,125	2,00
II. Extr. Convallar. fluid.	Frosch	Kaninchen	Frosch	Kaninchen
A 97 und 98 . .	3,33	56	3,85	67
B 97	2,08	43	—	—
C 97 und 98 . .	1,79	32	2,50	43
D 97 und 98 . .	2,27	52	2,50	41
III. Extr. Bellad. fluid.	Frosch		Frosch	
A 97 und 98 . .	1,04		0,69	
B 97	1,32		—	
C 97 und 98 . .	0,75		0,47	
D 96 und 98 . .	1,09		1,09	
Atropin. sulf. Merck .			0,0046	
IV. Extr. Colchici fluid.	Katze		Katze	
A 97 und 98 . .	400		200	
B 96	750		—	
C 97 und 98 . .	350		350	
D 97 und 98 . .	500		1000 ?	
V. Extr. Aconiti fluid.	Frosch			Frosch		
	1. Serie	2. Serie	3. Serie	1. Serie	2. Serie	3. Serie
A 97 und 98 . .	50	10	50—75	30	10	25—50
B 97	200	200	100	—	—	—
C 97 und 98 . .	40	10	—	20	—	—
D 95 und 98 . .	75	20	—	20	—	—
Aconitin. Merck cryst.				0,025		

Wie es sich aus diesen Zahlen entnehmen lässt, bestehen bei allen 5 untersuchten Fluid-Extrakten nicht unbedeutende, zum Teil sogar recht erhebliche Differenzen in der Wirksamkeit. Am stärksten sind diese Unterschiede ausgeprägt beim Extract. Digitalis und Extract. Aconit. fluid., wo sie ca. 400 % betragen. Etwas geringer, aber immer noch deutlich sind sie beim Extract. Convallariæ und Extract. Belladonnæ fluid. Auch beim Extract. Colchici endlich sind solche Unterschiede konstatiert worden, wenn sich auch freilich aus den verhältnismässig spärlichen Versuchen mit diesem Präparat kein Urteil über die absolute Grösse dieser Differenzen gewinnen lässt.

Überhaupt war es ja auch nicht unsere Aufgabe, die Grösse dieser Unterschiede zahlenmässig festzustellen, sondern es mag schon die einfache experimentelle Konstatierung der Existenz solcher Unterschiede den praktischen Wert haben, dass wir bei der therapeutischen Verwendung so intensiv und dabei so ungleich stark wirkender Präparate, wie es die Fluid-Extrakte sind, zu grosser Vorsicht in der Dosierung gemahnt werden.

Am Schluss dieser im klinischen Laboratorium des Bürgerspitals in Basel ausgeführten Arbeit angelangt, möchten wir nicht versäumen, unserem hochverehrten Lehrer und zeitweiligen Chef, Herrn Prof. Dr. *A. Jaquet*, für die Anregung zu diesen Untersuchungen und für die stete liebenswürdige Unterstützung bei ihrer Ausarbeitung unseren aufrichtigsten Dank auszusprechen.